

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NEPHROLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD BANAS
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PRÄDIKTIVER WERT PRÄFORMIERTER SPENDER-SPEZIFISCHER ANTI-HLA
ANTIKÖRPER FÜR DAS LANGZEITERGEBNIS NACH
NIERENTRANSPLANTATION IN EINER KOHORTE MIT EINHEITLICHER
IMMUNSUPPRESSION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Michael Staudner

2020

AUS DER ABTEILUNG
FÜR NEPHROLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD BANAS
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PRÄDIKTIVER WERT PRÄFORMIERTER SPENDER-SPEZIFISCHER ANTI-HLA
ANTIKÖRPER FÜR DAS LANGZEITERGEBNIS NACH
NIERENTRANSPLANTATION IN EINER KOHORTE MIT EINHEITLICHER
IMMUNSUPPRESSION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christoph Michael Staudner

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Daniel Zecher
2. Berichterstatter:	PD Dr. Christina Hackl
Tag der mündlichen Prüfung:	09.07.2020

Meinen Eltern und Geschwistern

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Historie der Nierentransplantation	5
2.2	Nierentransplantation heute	6
2.3	Immunologische Aspekte der Nierentransplantation und Zielsetzung der Studie	7
3	Material und Methoden	12
3.1	Studiendesign	12
3.2	Datenrecherche und -erfassung	14
3.3	Messung von anti-HLA Antikörpern.....	14
3.4	Nierenbiopsien	15
3.5	Statistische Auswertungen	16
4	Ergebnisse	18
4.1	Empfänger- und Spendercharakteristika	18
4.2	Transplantatabstoßungen	20
4.2.1	Durchgeführte Nierentransplantatbiopsien	20
4.2.2	Abstoßungen im ersten Jahr nach der Nierentransplantation.....	21
4.2.3	AMR im gesamten Verlauf der Nachbeobachtung.....	22
4.2.4	AMR- und TCR-Inzidenzen.....	25
4.2.5	Risikofaktoren für das Auftreten einer AMR.....	28
4.2.6	ROC-Kurve der kumulativen und höchsten MFI als Prädiktoren für das Auftreten einer AMR	31
4.3	Proteinurie und Nierenfunktion	31
4.4	Transplantatversagen.....	34
4.4.1	Immunologisches und nicht-immunologisches Transplantatversagen...	34

4.4.2	Transplantatüberleben.....	35
4.4.3	Risikofaktoren für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens	41
4.5	Patientenüberleben	43
4.5.1	Tod mit funktionierendem Transplantat	43
4.5.2	Gesamtheit aller Todesfälle	46
5	Diskussion.....	48
5.1	Studiendesign und zentrale Ergebnisse	48
5.2	Empfänger- und Spendercharakteristika	49
5.3	Proteinurie und Nierenfunktion	50
5.4	Transplantatabstoßungen	51
5.5	Transplantatversagen.....	54
5.6	Patientenüberleben	56
5.6.1	Tod mit funktionierendem Transplantat	56
5.6.2	Gesamtheit aller Todesfälle	57
5.7	Limitationen der Studie.....	57
5.8	Schlussfolgerung und Forschungsausblick	59
6	Abkürzungsverzeichnis	61
7	Verzeichnisse.....	63
7.1	Literaturverzeichnis	63
7.2	Tabellenverzeichnis.....	74
7.3	Abbildungsverzeichnis.....	75
8	Publikationen	76
9	Danksagung	
10	Lebenslauf	
11	Erklärung	

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Dem langfristigen Erfolg einer Nierentransplantation steht häufig eine Immunisierung des Transplantatempfängers gegen körperfremde Gewebemerkmale (humane Leukozytenantigene, HLA) des Organspenders entgegen. Zahlreiche Arbeiten konnten zeigen, dass mit dem sensitiven Luminex-Testsystem vor Nierentransplantation nachgewiesene und gegen den Spender gerichtete anti-HLA Antikörper (sog. donor-specific antibodies, DSA) mit einem erhöhten Risiko einer Antikörper-vermittelten Abstoßung (AMR) und einem konsekutiv verkürzten Transplantatüberleben assoziiert sind. Durch Verwendung heterogener immunsuppressiver Therapieschemata war die Aussagekraft bisheriger Studien zum prädiktiven Wert von Luminex-DSA auf das Transplantatüberleben immunisierter Empfänger allerdings eingeschränkt.

Ziele: Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, retrospektiv den Einfluss präformierter DSA auf das Langzeitergebnis (Transplantatfunktion, Proteinurie, Inzidenz von Abstoßungsreaktionen, Transplantat- und Patientenüberleben) nach Transplantation in einer homogenen Patientenkohorte mit einheitlicher initialer Immunsuppression zu untersuchen. Im Besonderen sollte auch der prädiktive Wert verschiedener DSA-Charakteristika (HLA Klasse I versus II und Antikörper-Teststärke, sog. mean fluorescence intensity, MFI) untersucht werden.

Methoden: Von den zwischen 2005 und 2012 am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführten Nierentransplantationen wurden die prä-Transplantationsseren von 174 CDC-Crossmatch-negativen Organempfängern retrospektiv mit dem Luminex single antigen bead (SAB) Test auf das Vorliegen von DSA untersucht. Alle ausgewählten Patienten erhielten eine nicht-depletierende Induktionstherapie mit Basiliximab und eine Calcineurininhibitor-basierte Erhaltungstherapie. Anhand von Protokoll- und Indikationsbiopsien wurden die Abstoßungsreaktionen erfasst. Klinische und transplantationsbezogene Daten wurden in einer Datenbank gesammelt, statistisch ausgewertet und so der prädiktive Wert der präformierten DSA auf das Langzeitergebnis nach Transplantation analysiert.

Ergebnisse: Bei 101 Patienten (58,0%) konnten vor Transplantation anti-HLA Antikörper nachgewiesen werden. 61 von 174 Patienten (35,1%) hatten DSA. Im

Zusammenfassung

ersten Jahr nach Transplantation trat eine AMR signifikant häufiger bei DSA-positiven verglichen zu DSA-negativen Patienten auf (19,7% zu 8,8%, $p=0,04$). Das gleichzeitige Vorliegen von DSA der Klassen I und II (I + II) und das Vorliegen von DSA mit MFI-Werten über 10000 führten in der univariaten Untersuchung zu einer signifikanten Erhöhung des AMR-Risikos. In der multivariablen Analyse waren nur starke DSA (MFI über 10000) unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer AMR. Zudem war in der univariaten Untersuchung das AMR-Risiko der Patienten mit schwachen DSA (MFI unter 3000) oder mit DSA nur gegen HLA-Klasse I oder II vergleichbar mit dem der DSA-negativen Patienten. Das Fünf-Jahres-Transplantatüberleben der Patienten mit DSA gegen HLA-Klasse I + II oder mit starken DSA war signifikant kürzer als das der übrigen DSA-positiven Patienten. Bei Patienten mit DSA und MFI kleiner 10000 oder mit DSA nur gegen HLA-Klasse I oder II war hingegen ein ähnlich gutes Transplantatüberleben wie bei den DSA-negativen Patienten festzustellen. In der multivariablen Untersuchung war das Auftreten einer AMR der einzige unabhängige Prädiktor für die Entwicklung eines Transplantatversagens. In der DSA-positiven Gruppe verstarben signifikant mehr Patienten mit funktionierendem Transplantat als in der DSA-negativen Gruppe (5-Jahres-Überleben: 91,7% zu 98,1%, $p=0,043$). Beim Patientenüberleben insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen DSA-positiven und DSA-negativen Patienten (5-Jahres-Patientenüberleben: 92,5% zu 95,3%, $p=0,33$).

Schlussfolgerungen: Patienten mit präformierten DSA gegen HLA-Klasse I + II sowie DSA mit MFI über 10000 haben ein signifikant erhöhtes Risiko, eine bioptisch gesicherte AMR zu erleiden. Das Auftreten einer AMR ist der einzige unabhängige Vorhersageparameter für ein schlechtes Transplantatüberleben. Dagegen weisen Patienten mit schwachen DSA oder mit DSA nur gegen HLA-Klasse I oder II ein mit DSA-negativen vergleichbares Langzeitergebnis auf.

Daher sollte das Luminex-Testsystem zur Identifikation von Hochrisikopatienten regelhaft eingesetzt werden. Da bislang keine wirksamen Therapieoptionen für die Behandlung der AMR zur Verfügung stehen, sollten HLA, gegen die Patienten Antikörper mit hoher Teststärke aufweisen, für die betroffenen Patienten im Sinne von nicht-akzeptablen HLA-Antigendifferenzen (NAHA) gesperrt werden.

2 Einleitung

2.1 Historie der Nierentransplantation

Am 23.12.1954 gelang einem Team unter Leitung des Chirurgen Joseph Murray und des Nephrologen John Merrill in Boston (USA) die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation beim Menschen (1–3). Richard Herrick bekam dabei von seinem eineiigen Zwilling Bruder Ronald eine Niere transplantiert, lebte damit mehrere Jahre und gründete eine Familie (1–4).

Um das Jahr 1960 fanden erfolgreiche Nierentransplantationen bei zweieiigen Zwillingen statt (5, 6). Kurze Zeit später war dies ebenfalls bei genetisch nicht verwandten Personen der Fall (7). In Deutschland erfolgte die erste Nierentransplantation 1963 durch Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel am Klinikum Berlin-Steglitz. Im folgenden Jahr gelang diesen beiden auch die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation in Deutschland (8–12).

Bis zum Ende der 1960er Jahre lag der Fokus vor allem auf der chirurgischen Technik. Durch die in der Folge verlängerten Transplantatüberlebenszeiten rückte die Verhinderung und Behandlung von Abstoßungsreaktionen, die den längerfristigen Erfolg einer Transplantation stark einschränkten, verstärkt in den Mittelpunkt (13). Seit dem Beginn der 1960er wurden Fortschritte im Bereich der immunsuppressiven Behandlung erzielt (13). So wurde um das Jahr 1960 für 6-Mercaptopurin nachgewiesen, dass es Abstoßungsreaktionen verhindert (14, 15). Kurze Zeit darauf wurde das immunsuppressive Medikament Azathioprin, ein Derivat des 6-Mercaptopurins, näher beschrieben. Es erwies sich als weniger toxisch und zeigte bei Nierentransplantationen in Kombination mit Glukokortikoiden eine gute Wirkung bei der Verhinderung von Abstoßungsreaktionen (16–18). Elion und Hitchings, die Entwickler des 6-Mercaptopurins und des Azathioprins, erhielten in der Folge für ihre Forschungen zu dem Themengebiet auch den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin im Jahr 1988 (19, 20). In der zweiten Hälfte der 1960er wurde erstmals ein Antilymphozytenserum klinisch angewendet und dessen Wirksamkeit nachgewiesen (21, 22). Für die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A beziehungsweise Tacrolimus wurden Ende der 1970er beziehungsweise Ende der 1980er wichtige Erkenntnisse

Einleitung

für die klinische Anwendung bei Nierentransplantationen gewonnen, woraufhin diese beiden Medikamente breite Anwendung fanden und bis heute eingesetzt werden (23–25).

Im Jahr 1990 erhielt Joseph Murray, der 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation beim Menschen leitete, zusammen mit Donall Thomas den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckungen zur Organ- und Zelltransplantation als klinische Behandlungsmethode (26).

2.2 Nierentransplantation heute

Heute ist die Nierentransplantation die Behandlungsmethode der Wahl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. So zeigen nierentransplantierte Patienten im Vergleich zu Patienten an der Hämodialyse eine höhere Lebensqualität, eine höheres Funktionsniveau und ein längeres Überleben (27–30). Bei der Untersuchung ökonomischer Aspekte wurde ebenfalls gezeigt, dass die Behandlung eines Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels Nierentransplantation langfristig günstiger ist als eine dauerhafte Dialysetherapie (31).

Aufgrund eines Mangels an Spenderorganen können jedoch viele Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht mit einer Nierentransplantation versorgt werden. Es besteht eine große zahlenmäßige Diskrepanz zwischen Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, und Patienten, die tatsächlich eine Niere transplantiert bekommen. Ende des Jahres 2017 standen in Deutschland 7924 Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen, wohingegen in demselben Jahr lediglich 1921 Nierentransplantationen (1364 nach postmortaler und 557 nach Lebendspende) stattfanden (32).

Doch auch wenn Patienten eine Niere erhalten, weisen die Transplantate nur eine eingeschränkte Lebensdauer auf. So funktionieren in Europa bei erstmaliger Nierentransplantation nach 16,7 Jahren noch 50 Prozent aller postmortal gespendeten Nieren (33). Studien der letzten Jahre zeigten, dass die meisten Transplantate aufgrund einer chronischen Abstoßung verloren gehen (34–36).

2.3 Immunologische Aspekte der Nierentransplantation und Zielsetzung der Studie

Grundlage für die Immunreaktion des Empfängers gegen die Spenderniere sind Unterschiede in den Gewebemerkmale. Die wichtigste Rolle spielt dabei das hochpolymorphe HLA-System (humane Leukozytenantigene, engl.: human leukocyte antigens). Serologisch werden die HLA-Klasse-I-Merkmalgruppen HLA-A, -B und -C und die HLA-Klasse-II-Merkmalgruppen HLA-DR, -DQ und -DP unterschieden. HLA-Klasse-I-Antigene kommen bei allen kernhaltigen Zellen vor und zeigen auf der Zelloberfläche Peptide aus intrazellulär synthetisierten Proteinen. HLA-Klasse-II-Merkmale befinden sich meist auf Antigen-präsentierenden Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten) und präsentieren Peptide aus endozytierten Proteinen. HLA-DR, -DQ und -DP-Antigene wurden aber auch auf mikrovaskulären Endothelzellen der Niere gefunden (37, 38). Je mehr HLA-Mismatches (fehlende HLA-Übereinstimmung zwischen Empfänger und Spender) vorliegen, desto kürzer ist das Transplantatüberleben (39).

Die Immunisierung gegen fremde HLA ist der Hauptrisikofaktor für eine Abstoßungsreaktion und in der Folge für einen Transplantatverlust (40). Die Immunreaktion kann eine zelluläre und eine humorale Komponente aufweisen.

Die zelluläre Komponente beinhaltet eine Transplantatschädigung vermittelt durch T-Lymphozyten. Die Inzidenz von T-Zell-vermittelten Abstoßungen (TCR, engl.: T cell-mediated rejection) und dadurch verursachte Nierenfunktionsverschlechterungen und Transplantatversagen konnten mithilfe moderner immunsuppressiver Induktions-, Erhaltungs- und Abstoßungstherapien deutlich gesenkt werden (34, 41).

Im Rahmen der humoralen Abstoßung kommt den anti-HLA Antikörpern eine bedeutende Rolle zu. Wenn sich diese gegen das Transplantat des Spenders richten, nennt man sie spender- beziehungsweise donorspezifisch (DSA, engl.: donor-specific anti-HLA antibodies) (42). Die DSA können bereits vor der Transplantation aufgrund eines zurückliegenden Immunisierungsereignisses (z.B. Schwangerschaft, Transfusion, Transplantation) vorliegen und damit präformiert sein oder sich nach der Transplantation neu entwickeln (de novo DSA) (43). Sie werden von Plasmazellen produziert, die sich aus Antigen-stimulierten B-Lymphozyten ent-

Einleitung

wickeln. Die DSA können in der Folge spezifisch an Oberflächenantigene der Transplantatniere binden. Die typische Lokalisation sind die Endothezellen der peritubulären und glomerulären Kapillaren. Hier kommt es zur Aktivierung des klassischen Weges der Komplementkaskade. Ein Marker hierfür ist C4d, das kovalent einige Tage an das Endothel gebunden bleibt. Die Ablagerung in den peritubulären Kapillaren wird im Rahmen der Auswertung der Transplantatbiopsien genutzt und gilt als Surrogatmarker einer aktiven Antikörper-vermittelten Abstoßung (AMR, engl.: antibody-mediated rejection) (44–46). Durch DSA und die Komplement-aktivierung wird auch die Expression bestimmter Gene induziert, wodurch es zum irreversiblen vernarbenden Umbau von Gefäßen und Basalmembranen kommt, der die Transplantatfunktion einschränkt und ein Endprodukt der Abstoßung darstellt (47). Erschwerend kommt hinzu, dass es bislang keine effektive Therapie der AMR gibt. Aktuell werden vor allem Plasmaaustausch und intravenöse Immunglobulin-gaben eingesetzt. Die Evidenz zur Wirksamkeit dieser Behandlungsmethoden ist gering. Die Langzeitergebnisse bei Antikörper-vermittelten Abstoßungen sind schlecht. Noch geringer sind die Erkenntnisse zur Behandlung der chronischen Antikörper-vermittelten Abstoßungen, weshalb diese verantwortlich für einen Großteil der späten Transplantatverluste sind (41, 47, 48).

Zur Einschätzung des Risikos für eine Abstoßung aufgrund von präformierten Antikörpern gegen das Transplantat ist der CDC (Lymphozytotoxizitätstest, engl.: complement dependent lymphocytotoxicity test) -Crossmatch etabliert und wird standardmäßig durchgeführt. Damit können zytotoxische Antikörper nachgewiesen werden, die zur Komplement-vermittelten Lyse der Spenderlymphozyten führen. Im Jahr 1969 wurde gezeigt, dass ein positiver CDC-Crossmatch-Test vor Nierentransplantation mit einem hohen Risiko einer hyperakuten Abstoßung assoziiert ist. In der genannten Studie kam es bei 80% aller Patienten mit positivem Crossmatch zu dieser frühen Abstoßung (49). Die Positivität des Tests gilt daher als Kontraindikation für eine Nierentransplantation, wodurch hyperakute Abstoßungen heutzutage nahezu nicht mehr auftreten.

Es wurde jedoch deutlich, dass es auch zu humoralen Abstoßungen bei negativem CDC-Crossmatch kommt. Laut einem Review-Artikel von Mohan et al. ist dies bei etwa 13% der Patienten der Fall (50). Aus diesem Grund wurden sensitivere Methoden entwickelt, um das immunologische Risiko vor einer Transplantation

Einleitung

besser abschätzen zu können. Zu den zellbasierten Testsystemen gehört die Durchflusszytometrie. Eine noch höhere Sensitivität wurde mit sogenannten Festphasen-Assays erreicht (ELISA, Luminex) (42, 43). Mit dem Assay der sogenannten Luminex-Technologie können auch anti-HLA Antikörper in niedriger Menge nachgewiesen werden, die im CDC-Crossmatch-Test nicht zu einer Komplement-vermittelten Lyse führen. Bei der Luminex-Technologie verwendet man Mikropartikel (sogenannte Beads), die eine eigene Fluoreszenz besitzen und mit gereinigten HLA-Antigenen beladen sind. An diese Antigene können die anti-HLA Antikörper des Empfängerserums binden. Die Quantifizierung der Antikörper-Bindung erfolgt mittels Fluoreszenz-markierten Anti-human-IgG-Sekundärantikörpern, die an die gebundenen Empfängerantikörper binden. Das Luminex-Messgerät kann nun mithilfe zweier Laser zum einen die Beads und zum anderen die darauf gebundenen Sekundärantikörper detektieren. Das Testverfahren ist üblicherweise zweistufig. Im Screeningtest wird eine qualitative Aussage getroffen, ob anti-HLA Antikörper der Klasse I oder II vorhanden sind. Wenn der Test positiv ausfällt, folgt der Einzelantigen-Test (SAB, engl.: single antigen bead), der eine genaue Identifizierung der anti-HLA Antikörperspezifitäten ermöglicht. Diese Bestimmungsmethode gibt zu den jeweiligen anti-HLA Antikörpern als Teststärke die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) an. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die MFI nur ein semiquantitativer Surrogatmarker für die Menge der auf den Beads gebundenen anti-HLA Antikörper ist und auch durch weitere Faktoren beeinflusst wird. So spielen für die MFI-Höhe neben der Antikörperkonzentration im Serum unter anderem auch die Antigendichte auf den Beads, die Konformation und Orientierung der Antigene, die Avidität der Antikörper zu ihren Antigenen und die Bindung der Antikörper auf verschiedene Beads eine Rolle (43, 51–53). Zur Evaluierung der Donorspezifität der detektierten anti-HLA Antikörper wurden die verfügbaren Spendertypisierungen herangezogen.

Daraufhin stellte sich die Frage, ob DSA, die nur in den sehr sensitiven Tests der Luminex-Technologie erfasst werden können, überhaupt einen Einfluss auf das Risiko von Abstoßungsreaktionen und auf die Häufigkeit von Transplantatversagen haben. Bisherige Studien legten dar, dass das Vorliegen von DSA, die in den Single-Antigen-Bead Tests der Luminex-Technologie vor Transplantation detektiert wurden, bei CDC-Crossmatch negativen Patienten einen Risikofaktor für das frühe Auftreten

Einleitung

einer AMR darstellt und mit einem verminderten Transplantatüberleben assoziiert ist (40, 50, 54–63). Die bisherigen Studien zu diesem Thema haben jedoch Limitationen.

Zum einen bestehen Unklarheiten bezüglich des Vorhersagewerts einzelner DSA-Charakteristika (DSA-Klasse, MFI). DSA und MFI beschreiben gut das Transplantatergebnis des ganzen Patientenkollektivs, wohingegen der positiv prädiktive Wert für den einzelnen Patienten gering ist (40). Bei Patienten mit DSA nur gegen HLA-Klasse I oder II wurde ein vermindertes Transplantatüberleben nachgewiesen (60). In einer anderen Studie wiederum führte nur das kombinierte Auftreten von DSA Klasse I und II zu einem verminderten Transplantatüberleben (55). Bei Untersuchungen zur MFI wurde beispielsweise ein kontinuierlicher Anstieg des AMR-Risikos bei steigenden MFI-Werten festgestellt (40, 64). In anderen Studien wurden aber auch verschiedene MFI-Grenzwerte ermittelt, ab denen die AMR-Rate erhöht war (56, 57, 62). Diese Unterschiede in den Ergebnissen der bisherigen Studien könnten aufgrund uneinheitlicher und unterschiedlicher Induktionstherapien erklärt werden, die zum Teil auch daraus resultierten, dass die DSA-Ergebnisse schon zum Zeitpunkt der Transplantation bekannt waren und so einen Einfluss auf die gewählte Immunsuppression hatten. So wurden in einigen Studien Patienten mit nicht-depletierenden und depletierenden (z.B. Antithymozytenglobulin, ATG) Induktionstherapien eingeschlossen (57, 60, 62, 64). Bei einigen Patienten wurden des Weiteren intravenöse Immunglobuline, Rituximab oder Plasmapheresen eingesetzt (40, 56), was die Vergleichbarkeit zwischen den Studien erschwert. Zur Induktionstherapie wurde in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Basiliximab eingesetzt, ein nicht-depletierender chimärer monoklonaler Antikörper, der sich gegen CD 25, eine Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors, richtet (65). Basiliximab zeigte in der Induktionsbehandlung im Vergleich zu keiner Induktionsbehandlung positive Effekte wie eine geringere Abstoßungsrate (65–67) und weniger Transplantatversagen (66, 67). Im Vergleich zur depletierenden Induktionsbehandlung mit ATG wurden bei der Rate an Transplantatversagen keine Unterschiede beobachtet (66–70). Bei der Analyse der Abstoßungsreaktionen beschrieben einige Autoren bei Basiliximab eine höhere Abstoßungsrate (66, 67, 70, 71) und andere in etwa dieselbe im Vergleich zur Induktion mit ATG (68, 69). Ein Vorteil von Basiliximab ist jedoch, dass weniger Nebenwirkungen wie Zytomegalievirus-Infektionen (CMV) und Malignome auftreten (66, 69).

Zum anderen ist auch nach den bisherigen Studien nicht klar belegt, ob und in welchem Ausmaß die Induktionstherapie einen Einfluss auf das Transplantatüberleben bei Patienten mit DSA hat. Zum Teil wurde eine ATG-Induktionstherapie für diese Patientengruppe favorisiert (71). Eine andere Studie legte jedoch dar, dass bei DSA-positiven Patienten mit hohem immunologischen Risiko (kumulative MFI-Werte über 6000 oder DSA gegen HLA-Klasse I + II) auch eine Induktion mit ATG keinen positiven Effekt auf das Langzeitergebnis zeigte (56).

In Anbetracht der Limitationen bisheriger Studien war das Ziel der vorliegenden Studie daher, retrospektiv den Einfluss von donorspezifischen anti-HLA Antikörpern vor der Nierentransplantation auf das Langzeitergebnis nach dem Eingriff (Transplantatfunktion, Proteinurie, Inzidenz von Abstoßungsreaktionen, Transplantat- und Patientenüberleben) in einer homogenen Patientenkohorte zu evaluieren, die dieselbe nicht-depletierende Induktionstherapie mit Basiliximab und eine einheitliche initiale Immunsuppressionstherapie erhielt. Insbesondere sollte anhand verschiedener DSA-Charakteristika (DSA-Klasse, MFI) die Vorhersagekraft für das Auftreten einer AMR beziehungsweise eines Transplantatversagens untersucht werden. Die Messung der anti-HLA Antikörper in den Seren, die zum Zeitpunkt der Nierentransplantation asserviert worden waren, erfolgte retrospektiv. Damit wurden die Entscheidung zur Durchführung der Transplantation und die Wahl der immunsuppressiven Therapie von dem sich daraus ergebenden DSA-Ergebnis nicht beeinflusst.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Am Universitätsklinikum Regensburg haben im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2012 insgesamt 544 Patienten ein Nierentransplantat erhalten. Nach den unten genannten Kriterien wurden davon 174 Transplantatempfänger ausgewählt, um sie der retrospektiven Untersuchung der Studie zuzuführen.

Als Einschlusskriterien wurden folgende definiert:

- Nierentransplantation am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2012
- Induktionstherapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten (Basiliximab)
- Calcineurininhibitor-basierte Erhaltungssimmunsuppression

Folgende Punkte fungierten als Ausschlusskriterien:

- Kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation
- ABO-inkompatible Nierentransplantation
- Positiver B- oder T-Lymphozyten CDC-Crossmatch zum Zeitpunkt der Nierentransplantation
- Plasmapherese vor der Nierentransplantation
- Depletierende Antikörperinduktionstherapie (z.B. ATG)
- Immunsuppression mit mTOR-Inhibitoren (engl.: mammalian target of rapamycin)
- Fehlendes Probenmaterial zur retrospektiven Bestimmung der DSA zum Zeitpunkt der Nierentransplantation

Um eine mindestens dreijährige Nachbeobachtung zu gewährleisten, fand nach Beendigung der Patientenerfassung im Jahr 2012 die Nachbeobachtung bis März 2016 statt.

Zur Charakterisierung der Patienten, ihrer Nierentransplantate und der Verläufe nach der Transplantation wurden folgende Variablen und Parameter für die Studienpopulation retrospektiv zusammengetragen beziehungsweise nachträglich bestimmt.

Empfängerbezogene Daten:

Alter, Geschlecht, Anzahl der vorangegangenen Nierentransplantationen, Grunderkrankung des Transplantatempfängers, HLA-Typisierung, höchster (höchste je gemessene CDC-PRA-Wert eines Patienten) und aktueller (CDC-PRA-Wert zum Zeitpunkt der Transplantation) CDC-PRA-Wert (PRA, Panel reaktive Antikörper)

Spenderbezogene Daten:

Alter, Geschlecht, Art der Nierentransplantation (Lebendspende oder postmortale Spende), HLA-Typisierung (zu den verfügbaren Spendertypisierungen siehe auch Punkte 3.3 und 4.1)

Transplantationsbezogene Daten zum Zeitpunkt der Transplantation:

Induktionstherapie, initiale Immunsuppressionstherapie, kalte Ischämiezeit, warme Ischämiezeit, Anzahl der HLA-Mismatches, DSA und deren Charakteristika (HLA-Klasse, MFI), nicht-spenderspezifische anti-HLA Antikörper

Transplantationsbezogene Daten im Verlauf:

Serum-Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (eGFR, engl.: estimated glomerular filtration rate) (72), Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (alle drei je zu den Zeitpunkten: drei, sechs und zwölf Monate sowie zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht, neun und zehn Jahre), Biopsiezeitpunkte, Biopsieergebnisse (Kategorisierung nach der jeweils gültigen Banff-Klassifikation, siehe dazu auch Punkt 3.4), Behandlung von Abstoßungsreaktionen, Transplantatversagen (gesamt und immunologisch), Gründe der Transplantatversagen, Tod nach vorherigem Transplantatversagen, Tod mit funktionierendem Transplantat.

3.2 Datenrecherche und -erfassung

Die Datenrecherche zur Induktions- und initialen Immunsuppressionstherapie erfolgte einerseits mithilfe von Patientenakten in Papierform, andererseits mittels Akten im Archiv des Universitätsklinikum Regensburg, die auf sogenannten Mikrofilmen archiviert sind.

Die Messung der anti-HLA Antikörper und die Bestimmung der DSA wird im nächsten Gliederungspunkt (3.3) beschrieben.

Aus einer Datenbank von Eurotransplant (K_X_002, Stichtag 08.03.2016) wurden die empfängerbezogenen, die spenderbezogenen und die übrigen transplantationsbezogenen Daten zum Zeitpunkt der Transplantation gewonnen.

Die Informationen zu den durchgeführten Nierentransplantatbiopsien mit deren Zeitpunkten und Diagnosen wurden dem Biopsieregister der Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum Regensburg entnommen.

Zur Ermittlung des klinischen Verlaufs nach der Transplantation und der Behandlung einzelner Abstoßungsreaktionen wurden das Labordatenprogramm Lauris und das klinikinterne Computersystem SAP verwendet. Die eGFR zu den einzelnen Zeitpunkten wurde nach der CKD-EPI-Formel berechnet (72).

Aus den gewonnenen Daten wurde in SPSS und Excel eine Datenbank für die zu untersuchende Patientenkohorte erstellt, mittels derer die Fragestellungen bearbeitet und die Auswertungen dieser Studie durchgeführt wurden.

Alle retrospektiven Untersuchungen wurden mit Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt (Ethik-Nummer: 03082).

3.3 Messung von anti-HLA Antikörpern

Die Untersuchung der Patientenseren auf anti-HLA Antikörper zum Zeitpunkt der Transplantation wurde durch ein externes HLA-Labor (Labor für Immungenetik des Universitätsklinikum Erlangen, Leitung: Prof. Dr. med. B. Spriewald) retrospektiv

durchgeführt. Zunächst wurde mittels eines Antikörper-Screeningtests (LSM12, One Lambda) das Vorliegen von anti-HLA Antikörpern detektiert. Wenn dieser Test positiv ausfiel, wurden die HLA-Spezifitäten mit einem Single-Antigen-Bead Bestätigungstest der Luminex-Technologie (LABScreen Single Antigen, One Lambda) bestimmt. Hierbei wurde ein unterer MFI-Cutoff von 500 verwendet, um ein Testergebnis als positiv zu werten.

Anhand der verfügbaren HLA-Typisierungen der Spender konnte für Antikörper gegen HLA-A, -B, -DR, -DQ und -Cw die Donorspezifität evaluiert werden. Die Vollständigkeit der HLA-Spendertypisierungen wird im Ergebnisteil (siehe Punkt 4.1) dargestellt.

In dieser Arbeit werden MFI-Werte ausschließlich für donorspezifische anti-HLA Antikörper angegeben. Der kumulative MFI-Wert (MFI^{cum}) errechnete sich durch Addition der MFI-Werte der einzelnen DSA eines Patienten. Zur Bestimmung des höchsten MFI-Werts (MFI^{max}) eines Patienten wurde der DSA mit der höchsten MFI herangezogen.

3.4 Nierenbiopsien

Es wurden sowohl Protokollbiopsien als auch Indikationsbiopsien durchgeführt. Jede Diagnose einer Abstoßungsreaktion wurde durch eine Nierenbiopsie gesichert. Die Protokollbiopsien fanden am 14. und 90. Tag nach der Transplantation statt. Das heißt, diese Biopsien fanden unabhängig vom klinischen Verlauf oder der Transplantatfunktion statt. Davon zu unterscheiden sind die Indikationsbiopsien, die bei klinischem Verdacht einer Abstoßung durchgeführt wurden.

Die lichtmikroskopischen Auswertungen der Nierenbiopsien und die Immunfluoreszenzuntersuchungen zur C4d-Färbung erfolgten am Institut für Pathologie an der Universität Regensburg. Zur Diagnose und Einteilung der verschiedenen histologischen Befunde wurde die jeweils gültige Banff-Klassifikation verwendet. C4d-Positivität wurde bei fokaler oder diffuser Färbung der peritubulären Kapillaren angenommen.

Material und Methoden

In dieser Studie wurden folgende Kriterien für die Diagnose einer AMR angewendet.

Obligates Kriterium war eine C4d-Positivität. Ferner musste mindestens einer der folgenden Befunde vorliegen:

- Vaskuläre Abstoßungskomponente
- Glomerulitis
- Peritubuläre Kapillaritis
- Thrombotische Mikroangiopathie in den Glomeruli
- Anderweitig nicht erklärter, akuter Tubulusschaden

Wenn in einer Probe sowohl eine AMR als auch eine TCR diagnostiziert wurden, wurde die Biopsie als AMR klassifiziert.

3.5 Statistische Auswertungen

Die Rohdaten wurden in „Microsoft Office Excel 2007“ zusammengetragen und daraus eine Datenbank erstellt. Mithilfe des Programms „IBM SPSS Statistics 23“ wurden die statistischen Auswertungen vorgenommen.

Der Median, die Spannweite und bei normalverteilten Variablen auch der Mittelwert wurden zur deskriptiven statistischen Analyse verwendet.

Kategoriale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder des exakten Tests nach Fisher verglichen. Zum Vergleich zweier Gruppen mit intervallskalierter abhängiger Variable wurde entweder der parametrische T-Test oder der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Bei mehreren Gruppen mit intervallskalierter abhängiger Variable wurde entweder die parametrische einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, engl.: analysis of variance) unter Verwendung der Student-Newman-Keuls-Prozedur als Post-Hoc-Test oder der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test genutzt.

Bei der Analyse des Patientenüberlebens, des Todes mit funktionierendem Transplantat, des Transplantatüberlebens und der AMR- und TCR-Inzidenzen wurde die Kaplan-Meier Methode eingesetzt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden

mithilfe des Log-Rang-Tests verglichen. Um die gewonnenen Daten möglichst vollständig darzustellen, wurde in den Diagrammen der Verlauf der Graphen meist bis zum elften Jahr nach der Nierentransplantation angegeben. Zur Einschätzung der Aussagekraft der Ergebnisse zum jeweiligen Zeitpunkt wurde zu jedem Jahr der Nachbeobachtung die Anzahl der Patienten angegeben, die sich noch in der Auswertung befunden hatten.

Eine Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve, engl.: receiver-operating-characteristic-curve) wurde für MFI^{cum} und MFI^{max} eingesetzt, um zu bestimmen, wie hoch die Trennschärfe dieser zwei Parameter ist, Patienten mit und ohne AMR zu unterscheiden. Dabei wurde die dazugehörige Fläche unterhalb der Kurve (AUC, engl.: area under curve) angegeben. Für einzelne MFI-Grenzwerte wurden die jeweilige Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage einer AMR bestimmt.

Der Einfluss von verschiedenen Variablen (unabhängige Variablen) auf die Chance des Auftretens einer AMR oder eines immunologischen Transplantatversagens (abhängige Variablen) wurde mit einer binären logistischen Regression untersucht. Diese Regressionsanalyse beinhaltet je eine abhängige Variable und eine oder mehrere unabhängige Variablen (univariat oder multivariabel). Um unabhängige Prädiktoren zu ermitteln, wurden multivariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen für unabhängige Variablen adjustiert wurde. Als Ergebnis wurde jeweils das Quotenverhältnis, auch Odds Ratio genannt, mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall angegeben.

Alle Tests waren zweiseitig und deren Ergebnisse wurden bei einem Wert von kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Empfänger- und Spendercharakteristika

Für alle Spender lag die Typisierung für HLA-A, -B und -DR vor. Die Testung für HLA-DQ war bei 92,5% (161/174) und für HLA-Cw bei 16,7% (29/174) der Spender durchgeführt worden. Die Typisierung für HLA-DP hatte nicht routinemäßig stattgefunden. Daher wurden HLA-DP Antikörper bei der Beurteilung der Spenderspezifität nicht berücksichtigt.

101 Patienten (58,0%) wiesen zirkulierende anti-HLA Antikörper auf. Bei 35,1% aller Patienten (61/174) lagen präformierte spenderspezifische anti-HLA Antikörper vor. Die Analyse der Klasse der präformierten DSA zeigte eine Verteilung zwischen nur Klasse I, nur Klasse II und Klasse I + II von 34,4%, 34,4% und 31,1%. 64,9% der Transplantatempfänger (113/174) waren DSA negativ.

Zwischen der DSA-positiven und der DSA-negativen Gruppe ergaben sich folgende signifikante Unterschiede. In der DSA-positiven Gruppe wurden mehr Nieren postmortal gespendet als in der DSA-negativen Gruppe (73,8% und 43,4%, $p=0,0001$). Die kalte Ischämiezeit war bei den DSA-positiven Patienten länger als in der Vergleichsgruppe (11:57 und 2:50 h:min, $p<0,0001$). In der DSA-positiven Gruppe fanden sich mehr Patienten, die bereits einmal oder mehrmals nierentransplantiert worden waren ($p<0,0001$). Der aktuelle und höchste CDC-PRA-Wert war bei den Patienten mit DSA höher als bei den ohne DSA ($p=0,002$ und $p<0,0001$). In der DSA-positiven Gruppe war die Dauer des Nachbeobachtungszeitraums geringer als in der DSA-negativen und betrug im Median 4,8 beziehungsweise 5,6 Jahre ($p=0,016$).

Bezüglich des Geschlechts und des Alters der Transplantatempfänger, der Grunderkrankungen der Transplantatempfänger, des Geschlechts und des Alters der Organspender, der warmen Ischämiezeit, der HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger und der initialen Immunsuppressionstherapie waren die Unterschiede nicht signifikant.

Die Induktionstherapie erfolgte bei allen Patienten aufgrund der Einschlusskriterien der Studie mit dem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonist Basiliximab. Im Rahmen der initialen Immunsuppressionstherapie erhielten die meisten Patienten Tacrolimus,

Ergebnisse

Mycophenolat-Mofetil und ein Glukokortikoid (Prednisolon) (90,2% beziehungsweise 89,4%). Zwei Patienten erhielten im Rahmen einer Studienmedikation Staurosporin, das jeweils innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation durch Tacrolimus ersetzt wurde. Bei diesen beiden Patienten traten innerhalb der Nachbeobachtungszeit kein Transplantatversagen und kein Todesfall auf.

Tabelle 1: Empfänger- und Spendercharakteristika

	DSA positiv (n=61)	DSA negativ (n=113)	p-Wert
Empfänger			
Frauen, n (%)	24 (39,3)	36 (31,9)	0,40
Alter, Median (Spannweite)	53,1 (18,9-73,8)	50,8 (17,7-76,0)	0,36
Primäre Nierenerkrankung, n (%)			0,98
ADPKD	3 (4,9)	8 (7,1)	
Diabetes	4 (6,6)	8 (7,1)	
FSGS	4 (6,6)	10 (8,8)	
Glomerulonephritis	24 (39,3)	39 (34,5)	
Vaskulär	6 (9,8)	11 (9,7)	
Andere	20 (32,8)	37 (32,7)	
Spender			
Frauen, n (%)	31 (50,8)	63 (55,8)	0,63
Alter, Median (Spannweite)	51 (12-81)	55 (3-82)	0,13
Postmortale Spender, n (%)	45 (73,8)	49 (43,4)	0,0001
Kalte Ischämiezeit [h:min], Median (Spannweite)	11:57 (1:30-25:23)	2:50 (1:00-26:00)	<0,0001
Warme Ischämiezeit [min], Median (Spannweite)	39,0 (22-85)	35,0 (15-90)	0,06
HLA-Mismatches			
A, Häufigkeit (%)			0,14
0	15 (24,6)	45 (39,8)	
1	34 (55,7)	53 (46,9)	
2	11 (18,0)	15 (13,3)	
Fehlende Information	1 (1,6)	-	
B, Häufigkeit (%)			0,46
0	8 (13,1)	23 (20,4)	
1	34 (55,7)	55 (48,7)	
2	18 (29,5)	35 (31,0)	
Fehlende Information	1 (1,6)	-	
DR, Häufigkeit (%)			0,31
0	15 (24,6)	24 (21,2)	
1	28 (45,9)	66 (58,4)	
2	17 (27,9)	23 (20,4)	
Fehlende Information	1 (1,6)	-	
Vorherige Nierentransplantationen			<0,0001
0, n (%)	31 (50,8)	104 (92,0)	
1, n (%)	22 (36,1)	8 (7,1)	
2, n (%)	7 (11,5)	1 (0,9)	
3, n (%)	1 (1,6)	-	

Ergebnisse

Aktueller CDC-PRA-Wert [%], Median (Spannweite)	0 (0-87)	0 (0-51)	0,002
Höchster CDC-PRA-Wert [%], Median (Spannweite)	6 (0-98)	0 (0-87)	<0,0001
Klasse der HLA-DSA			
Nur Klasse I, n (%)	21 (34,4)	-	
Nur Klasse II, n (%)	21 (34,4)	-	
Klasse I + II, n (%)	19 (31,1)	-	
Induktionstherapie			
Basiliximab, n (%)	61 (100,0)	113 (100,0)	-
Initiale Immunsuppressions- therapie			0,62
Tac-MMF-Gluko, n (%)	55 (90,2)	101 (89,4)	
Tac-MMF, n (%)	3 (4,9)	3 (2,7)	
CycloA-MMF-Gluko, n (%)	3 (4,9)	7 (6,2)	
Staur-MMF-Gluko, n (%)	-	2 (1,8)	
Nachbeobachtungszeitraum [Jahre], Median (Spannweite)	4,8 (0,0-10,9)	5,6 (0,0-10,6)	0,016

ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; PRA, Panel reaktive Antikörper; Tac, Tacrolimus; MMF, Mycophenolat-Mofetil; CycloA, Cyclosporin A; Staur, Staurosporin; Gluko, Glukokortikoid

4.2 Transplantatabstoßungen

4.2.1 Durchgeführte Nierentransplantatbiopsien

Insgesamt fanden in der untersuchten Patientenkohorte 552 Nierentransplantatbiopsien statt.

In der DSA-positiven Gruppe waren es 229 mit einem Median von drei und einer Spannweite von null bis 13 Biopsien pro Patient. Bei einem Patienten wurde keine Biopsie durchgeführt.

323 Biopsien erfolgten in der DSA-negativen Gruppe. Der Median betrug zwei und die Spannweite null bis zehn Biopsien pro Patient. Acht Patienten wurden nicht biopsiert.

4.2.2 Abstoßungen im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

Der Gesamtanteil der Patienten mit mindestens einer Abstoßungsreaktion innerhalb des ersten Jahres – ohne Berücksichtigung der Borderline-Abstoßungsreaktionen – war in der DSA-positiven Gruppe (37,7%) höher als in der DSA-negativen (26,5%). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,23$).

Eine Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion trat bei den Patienten mit DSA (19,7%) signifikant häufiger als bei den Patienten ohne DSA (8,8%) auf ($p=0,04$). Die Patienten in der DSA-positiven Gruppe waren somit mehr als zweimal häufiger von einer AMR betroffen als die Patienten in der DSA-negativen Gruppe.

Dahingegen kam eine TCR in beiden Gruppen ähnlich häufig vor (DSA positiv: 18,0% zu DSA negativ: 17,7%, $p=0,96$).

Ebenso nicht signifikant waren die Unterschiede zwischen der DSA-positiven und der DSA-negativen Gruppe bezüglich der Borderline-Abstoßungsreaktionen, des abstoßungsfreien Verlaufs und des Ausbleibens einer Nierenpunktion.

Tabelle 2: Biopsieergebnisse im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

	DSA positiv (n=61)	DSA negativ (n=113)	p-Wert
Patienten mit Abstoßungsreaktionen im 1. Jahr			
Insgesamt (ohne Borderline- Abstoßung), n (%)	23 (37,7)	30 (26,5)	0,23
Antikörper-vermittelte Abstoßung (AMR), n (%)	12 (19,7)	10 (8,8)	0,04
T-Zell-vermittelte Abstoßung (TCR), n (%)	11 (18,0)	20 (17,7)	0,96
Banff 4 IA und 4 IB, n	3	10	
Banff 4 IIA und 4 IIB, n	8	10	
Borderline-Abstoßung, n (%)	1 (1,6)	4 (3,5)	0,65
Keine Abstoßungsreaktion, n (%)	36 (59,0)	71 (62,8)	0,40
Keine Biopsie, n (%)	1 (1,6)	8 (7,1)	0,16

Jeder Patient wurde einer bestimmten Gruppe (AMR, TCR, Borderline-Abstoßung, keine Abstoßungsreaktion oder keine Biopsien) zugeordnet. Wenn bei einem Patienten eine AMR und weitere Abstoßungsreaktionen vorkamen, wurde nur die AMR gewertet. Falls bei einem Patienten sowohl eine TCR als auch eine Borderline-Abstoßung auftraten, wurde nur die TCR gewertet.

4.2.3 AMR im gesamten Verlauf der Nachbeobachtung

Eine AMR trat bei 23,3% (14/60) der DSA-positiven und bei 11,4% (12/105) der DSA-negativen Patienten auf. Damit wurde auch im Laufe der gesamten Nachbeobachtungszeit bei den DSA-positiven Patienten signifikant häufiger eine AMR diagnostiziert als bei den DSA-negativen ($p=0,049$).

In Tabelle 3 wird die Analyse derselben Parameter wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Gruppeneinteilung erfolgte nun nach dem Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR. In diese und in weitere Auswertungen gingen 60 DSA-positive und 105 DSA-negative Patienten ein, da – wie oben genannt – ein Patient beziehungsweise acht Patienten nicht biopsiert worden waren.

Beim Vergleich der beiden DSA-positiven beziehungsweise der beiden DSA-negativen Teilgruppen ergaben sich zwei statistisch signifikante Unterschiede. Zum einen war der Unterschied bezüglich der HLA-DQA-Klasse signifikant ($p=0,044$). So lagen bei den DSA-positiven Patienten mit AMR in über der Hälfte der Fälle (57,1%) DSA-Klasse I + II vor. Bei den DSA-positiven Patienten ohne AMR war dies nur etwa bei einem Fünftel (21,7%) der Fall. Zum anderen wies die Gruppe DSA+ AMR+ (Median 2,9 Jahre) einen signifikant kürzeren Nachbeobachtungszeitraum als die Gruppe DSA+ AMR- (Median 5,2 Jahre) auf ($p=0,012$).

Die übrigen Unterschiede bezüglich des Geschlechts und des Alters der Transplantatempfänger, der Grunderkrankungen der Transplantatempfänger, des Geschlechts und des Alters der Nierenspender, der postmortalen Spenden, der kalten und warmen Ischämiezeit, der HLA-Mismatches, der vorherigen Nierentransplantationen, des aktuellen und des höchsten CDC-PRA-Werts, der initialen Immunsuppressionstherapie und des Nachbeobachtungszeitraums bei den DSA-negativen Teilgruppen waren nicht signifikant.

Tabelle 3: Empfänger- und Spendercharakteristika und das Auftreten einer AMR

	DSA + AMR + (n=14)	DSA + AMR - (n=46)	DSA - AMR + (n=12)	DSA - AMR - (n=93)	p- Wert¹	p- Wert²
Empfänger						
Frauen, n (%)	7 (50,0)	16 (34,8)	6 (50,0)	26 (28,0)	0,36	0,18
Alter, Median (Spannweite)	55,7 (27,2- 68,6)	52,4 (18,9- 73,8)	51,4 (17,7- 72,8)	50,8 (19,8- 76,0)	0,83	0,94
Primäre Nieren- erkrankung, n (%)					0,99	0,76
ADPKD	1 (7,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	8 (8,6)		
Diabetes	1 (7,1)	3 (6,5)	0 (0,0)	8 (8,6)		
FSGS	1 (7,1)	3 (6,5)	1 (8,3)	7 (7,5)		
Glomerulonephritis	6 (42,9)	18 (39,1)	4 (33,3)	32 (34,4)		
Vaskulär	1 (7,1)	5 (10,9)	2 (16,7)	9 (9,7)		
Andere	4 (28,6)	15 (32,6)	5 (41,7)	29 (31,2)		
Spender						
Frauen, n (%)	7 (50,0)	24 (52,2)	6 (50,0)	52 (55,9)	0,89	0,76
Alter, Median (Spannweite)	53,5 (22-71)	50,5 (12-81)	52,5 (20-73)	55,0 (17-82)	0,81	0,52
Postmortale Spender, n (%)	13 (92,9)	31 (67,4)	6 (50,0)	41 (44,1)	0,09	0,76
Kalte Ischämiezeit [h:min], Median (Spannweite)	13:32 (7:00- 21:50)	10:57 (1:30- 25:23)	4:57 (1:30- 17:20)	3:00 (1:00- 26:00)	0,06	0,58
Warme Ischämiezeit [min], Median (Spannweite)	46,0 (25-78)	38,0 (22-85)	34,0 (18-54)	35,0 (15-90)	0,09	0,38
HLA-Mismatches						
A, Häufigkeit (%)					0,42	0,08
0	4 (28,6)	11 (23,9)	5 (41,7)	37 (39,8)		
1	6 (42,9)	27 (58,7)	2 (16,7)	47 (50,5)		
2	4 (28,6)	7 (15,2)	5 (41,7)	9 (9,7)		
Fehlende Information	-	1 (2,2)	-	-		
B, Häufigkeit (%)					0,054	0,66
0	1 (7,1)	7 (15,2)	1 (8,3)	21 (22,6)		
1	12 (85,7)	22 (47,8)	7 (58,3)	43 (46,2)		
2	1 (7,1)	16 (34,8)	4 (33,3)	29 (31,2)		
Fehlende Information	-	1 (2,2)	-	-		
DR, Häufigkeit (%)					1,00	0,33
0	4 (28,6)	11 (23,9)	3 (25,0)	20 (21,5)		
1	6 (42,9)	21 (45,7)	5 (41,7)	56 (60,2)		
2	4 (28,6)	13 (28,3)	4 (33,3)	17 (18,3)		
Fehlende Information	-	1 (2,2)	-	-		
Vorherige Nieren- transplantationen						
0, n (%)	6 (42,9)	25 (54,3)	11 (91,7)	85 (91,4)	0,56	0,11
1, n (%)	5 (35,7)	16 (34,8)	0 (0,0)	8 (8,6)		
2, n (%)	3 (21,4)	4 (8,7)	1 (8,3)	0 (0,0)		
3, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		

Ergebnisse

Aktueller CDC-PRA-Wert [%], Median (Spannweite)	22,0 (0-80)	0,0 (0-87)	0,0 (0-19)	0,0 (0-51)	0,41	0,31
Höchster CDC-PRA-Wert [%], Median (Spannweite)	38,0 (0-82)	0,0 (0-98)	0,0 (0-19)	0,0 (0-87)	0,17	0,77
Klasse der HLA-DSA					0,044	-
Nur Klasse I, n (%)	4 (28,6)	17 (37,0)	-	-		
Nur Klasse II, n (%)	2 (14,3)	19 (41,3)	-	-		
Klasse I + II, n (%)	8 (57,1)	10 (21,7)	-	-		
Induktionstherapie						
Basiliximab, n (%)	14 (100,0)	46 (100,0)	12 (100,0)	93 (100,0)	-	-
Initiale Immunsuppressionstherapie					0,13	0,78
Tac-MMF-Gluko, n (%)	11 (78,6)	43 (93,5)	12 (100,0)	81 (87,1)		
Tac-MMF, n (%)	2 (14,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	3 (3,2)		
CycloA-MMF-Gluko, n (%)	1 (7,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	7 (7,5)		
Staur-MMF-Gluko, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)		
Nachbeobachtungszeitraum [Jahre], Median (Spannweite)	2,9 (0,0-8,6)	5,2 (0,1-10,9)	4,8 (0,6-9,6)	5,8 (0,0-10,6)	0,012	0,45

¹ Vergleich zwischen DSA+ AMR+ und DSA+ AMR-

² Vergleich zwischen DSA- AMR+ und DSA- AMR-

ADPKD, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; PRA, Panel reaktive Antikörper; Tac, Tacrolimus; MMF, Mycophenolat-Mofetil; CycloA, Cyclosporin A; Staur, Staurosporin; Gluko, Glukokortikoid

Patienten mit AMR hatten im Median höhere MFI-Werte als Patienten ohne AMR. Trotz der hohen Überlappungen der MFI-Spannweiten der Patienten mit und ohne AMR war der Unterschied zwischen den Gruppen in fünf der sechs Kategorien statistisch signifikant ($p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,036$, $p=0,016$ und $p=0,037$, Tabelle 4).

Tabelle 4: MFI-Werte und das Auftreten einer AMR

	DSA + AMR + (n=14)	DSA + AMR - (n=46)	p-Wert
MFI-Werte			
Kumulative MFI (gesamt), Median (Spannweite)	17297 (692-61261)	2345 (548-46876)	0,001
Höchste MFI, Median (Spannweite)	12682 (692-21994)	2035 (548-21551)	0,002
Kumulative MFI DSA-Klasse I, Median (Spannweite)	6443 (702-18450)	1671 (532-46194)	0,06
Höchste MFI DSA-Klasse I, Median (Spannweite)	5442 (702-18450)	1671 (532-20233)	0,036
Kumulative MFI DSA-Klasse II, Median (Spannweite)	16287 (611-59287)	2012 (601-22156)	0,016
Höchste MFI DSA-Klasse II, Median (Spannweite)	12948 (611-21994)	1807 (601-21551)	0,037

4.2.4 AMR- und TCR-Inzidenzen

Die graphischen Darstellungen der AMR- und TCR-Inzidenzen verdeutlichen die zeitliche Komponente der Entwicklung der Abstoßungsreaktionen. Die Untersuchung mittels Kaplan-Meier Methode bestätigte, dass die AMR-Inzidenz bei den DSA-positiven Patienten signifikant höher war als bei den DSA-negativen Patienten ($p=0,042$). In beiden Gruppen fand zudem ein Großteil der AMR-Ereignisse bereits innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation statt (DSA: 12/14, keine DSA: 9/12) (Abbildung 1, Diagramm A).

Im Gegensatz dazu war die TCR-Inzidenz bei den Patienten mit und ohne DSA sehr ähnlich. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p=0,69$). Die Diagnose der ersten TCR erfolgte meist innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (DSA: 11/11, keine DSA 19/22) (Abbildung 1, Diagramm B).

Ergebnisse

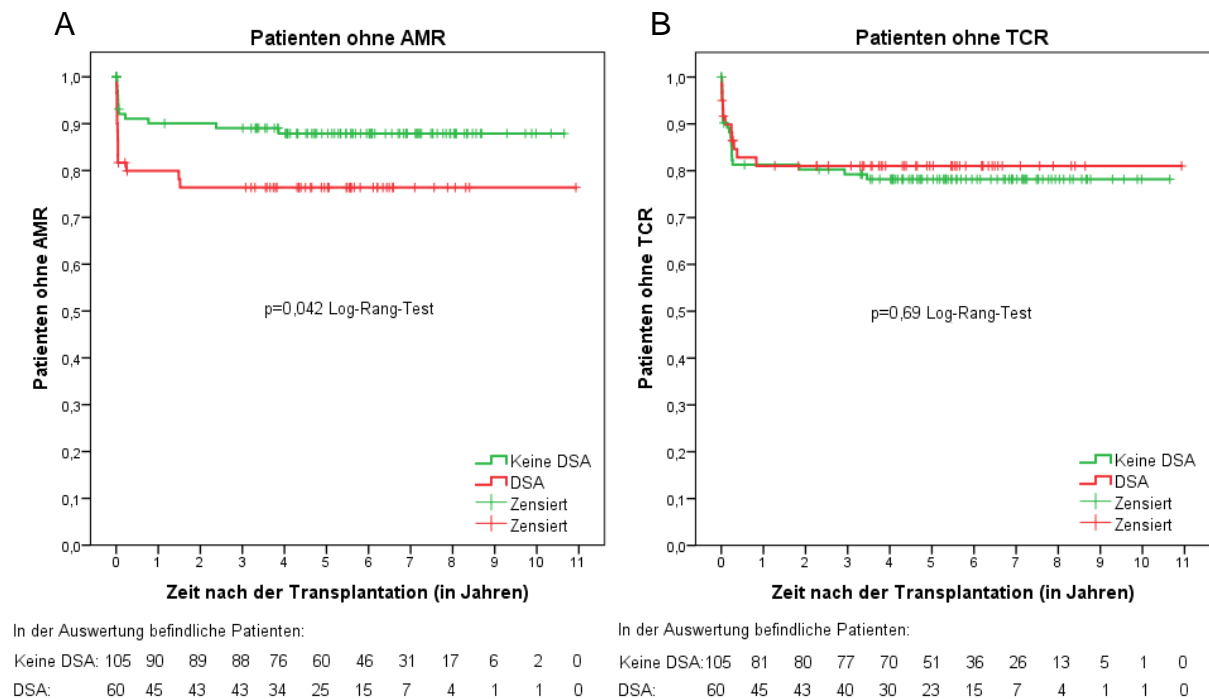
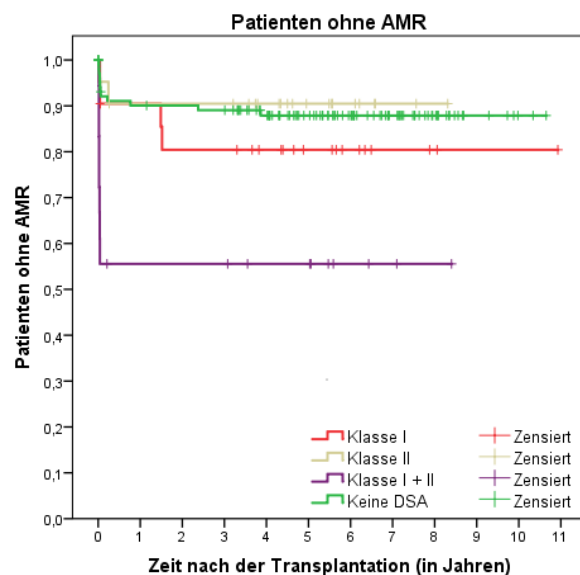


Abbildung 1: Anteil der Patienten ohne AMR (A) und ohne TCR (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA

Als Ereignis wurde das biopsiegesicherte Auftreten der ersten AMR (A) bzw. der ersten TCR (B) gewertet. Wenn bei einem Patienten sowohl eine AMR als auch eine TCR vorkamen, wurde die AMR gewertet. Die Beobachtungen wurden bei Transplantatversagen, Tod und Nachbeobachtungsende zensiert.

Die Patienten mit DSA-Klasse I + II entwickelten signifikant häufiger eine AMR als die Patienten mit DSA nur gegen HLA-Klasse I, mit DSA nur gegen HLA-Klasse II oder ohne DSA (zu DSA-Klasse I: $p=0,046$; zu DSA-Klasse II: $p=0,012$; zu keine DSA: $p<0,0001$). Zudem fanden in der Gruppe mit DSA-Klasse I + II alle acht AMR-Ereignisse innerhalb des ersten halben Monats (15,33 Tage) nach der Transplantation statt. Die Patienten in den drei Gruppen mit DSA nur gegen HLA-Klasse I, mit DSA nur gegen HLA-Klasse II und ohne DSA entwickelten ähnlich häufig eine AMR. Zwischen diesen drei Gruppen waren die Unterschiede der AMR-Inzidenzen nicht signifikant (Abbildung 2).

Ergebnisse



In der Auswertung befindliche Patienten:

Klasse I:	21	18	16	16	13	9	6	3	2	1	1	0
Klasse II:	21	18	18	18	14	9	6	2	1	0	0	0
Klasse I + II:	18	9	9	9	7	7	3	2	1	0	0	0
Keine DSA:	105	90	89	88	76	60	46	31	17	6	2	0

Abbildung 2: Anteil der Patienten ohne AMR in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA und der DSA-Klasse

Als Ereignis wurde das biopsiegesicherte Auftreten der ersten AMR gewertet. Die Beobachtungen wurden bei Transplantatversagen, Tod und Nachbeobachtungsende zensiert.

Bei den Patienten mit einer $MFI^{cum} > 10000$ trat signifikant häufiger eine AMR auf als in den restlichen drei Gruppen (zu < 500 : $p < 0,0001$; zu 500-2999: $p = 0,0001$; zu 3000-10000: $p = 0,039$). Die Patientengruppen mit MFI^{cum} -Werten < 500 , 500-2999 und 3000-10000 zeigten keine signifikant unterschiedlichen AMR-Inzidenzen. Ebenfalls wurde deutlich, dass alle AMR-Ereignisse der Teilgruppe $MFI^{cum} > 10000$ innerhalb des ersten halben Monats (15,33 Tage) nach der Transplantation stattgefunden hatten (Abbildung 3, Diagramm A).

Patienten mit einer $MFI^{max} > 10000$ entwickelten ebenfalls signifikant häufiger eine AMR als die Patienten der übrigen drei Gruppen (zu < 500 : $p < 0,0001$; zu 500-2999: $p = 0,0003$; zu 3000-10000: $p = 0,047$). In den Gruppen < 500 , 500-2999 und 3000-10000 waren die AMR-Inzidenzen ähnlich und zueinander nicht signifikant unterschiedlich. Die AMR-Ereignisse der Patienten mit einer $MFI^{max} > 10000$ fanden

Ergebnisse

wiederum alle innerhalb des ersten halben Monats (15,33 Tage) nach der Transplantation statt (Abbildung 3, Diagramm B).

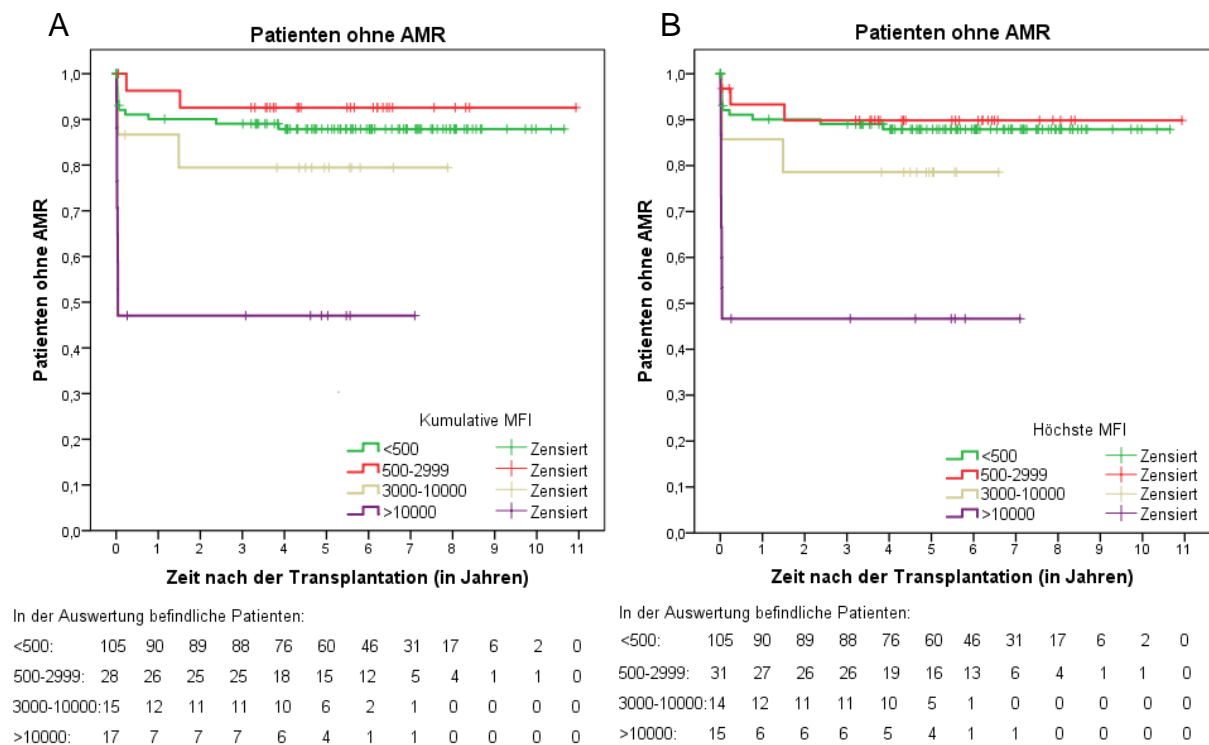


Abbildung 3: Anteil der Patienten ohne AMR in Abhängigkeit von der kumulativen (A) beziehungsweise der höchsten (B) MFI

Als Ereignis wurde das biopsiegesicherte Auftreten der ersten AMR gewertet. Die Beobachtungen wurden bei Transplantatversagen, Tod und Nachbeobachtungsende zensiert.

4.2.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer AMR

Mithilfe univariater Regressionsanalysen wurde der Einfluss verschiedener Variablen (DSA, DSA-Klasse, MFI^{cum} und MFI^{max}) auf das AMR-Risiko bestimmt. Im Vergleich zu den Patienten ohne DSA wiesen die Patienten mit DSA ein signifikant erhöhtes Risiko (2,36-fach) für das Auftreten einer AMR ($p=0,047$) auf. Beim Vergleich der verschiedenen DSA-Klassen wurde deutlich, dass nur das Vorliegen von DSA-Klasse I + II zu einem signifikanten Risikoanstieg (6,20-fach) führte ($p=0,001$).

Nur MFI^{cum} -Werte >10000 führten zu einem statistisch signifikanten Anstieg (8,72-fach) des Risikos für das Auftreten einer AMR ($p=0,0002$).

Ergebnisse

Ebenso erhöhten (8,86-fach) auch nur MFI^{max} -Werte >10000 das Risiko für das Auftreten einer AMR signifikant ($p=0,0003$).

In einem zweiten Schritt wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss einzelner Variablen zu ermitteln und so unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer AMR zu bestimmen. Nach Adjustierung für MFI^{cum} beziehungsweise MFI^{max} führte die Kombination aus DSA-Klasse I und II nicht mehr zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer AMR ($p=0,56$ beziehungsweise $p=0,53$). Im Gegensatz dazu blieb nach Adjustierung für DSA-Klasse die signifikante Erhöhung des AMR-Risikos bei $MFI^{cum} >10000$ und $MFI^{max} >10000$ bestehen ($p=0,0002$ und $p=0,0001$). Das Risiko für das Auftreten einer AMR war nun 11,31- beziehungsweise 13,45-fach erhöht (Tabelle 5).

Das gemeinsame Auftreten von DSA-Klasse I + II korrelierte stark mit dem Vorliegen von hohen MFI^{cum} - beziehungsweise MFI^{max} -Werten (Tabelle 6).

Tabelle 5: Univariate und multivariable Regressionsanalyse zur Bestimmung des Quotenverhältnisses (Odds Ratio) für das Auftreten einer AMR

	Quotenverhältnis für AMR (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
DSA und DSA-Klasse		
Keine DSA (Referenz)	1,00	-
DSA	2,36 (1,01-5,51)	0,047
Nur DSA-Klasse I	1,82 (0,53-6,33)	0,34
Nur DSA-Klasse II	0,82 (0,17-3,95)	0,80
DSA-Klasse I + II	6,20 (2,05-18,76)	0,001
Kumulative MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,60 (0,13-2,83)	0,52
3000-10000	1,94 (0,48-7,86)	0,36
>10000	8,72 (2,83-26,89)	0,0002
Höchste MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,83 (0,22-3,15)	0,79
3000-10000	2,11 (0,52-8,67)	0,30
>10000	8,86 (2,72-28,80)	0,0003
Wenn adjustiert für kumulative MFI:		
Keine DSA (Referenz)	1,00	-
DSA-Klasse I + II	1,66 (0,30-9,16)	0,56
Wenn adjustiert für höchste MFI:		
Keine DSA (Referenz)	1,00	-
DSA-Klasse I + II	1,71 (0,32-9,07)	0,53
Wenn adjustiert für DSA-Klasse:		
Kumulative MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	1,11 (0,15-8,15)	0,92
3000-10000	2,93 (0,52-16,61)	0,23
>10000	11,31 (3,22-39,72)	0,0002
Höchste MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	1,83 (0,34-9,82)	0,48
3000-10000	3,88 (0,73-20,82)	0,11
>10000	13,45 (3,53-51,31)	0,0001

Tabelle 6: DSA-Klasse und MFI

	MFI ^{cum}		MFI ^{max}	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Nur Klasse I (n=21)	2991	548-20510	2486	548-18450
Nur Klasse II (n=21)	2012	601-20379	1807	601-20379
Klasse I + II (n=19)	13898	1840-61261	9665	1114-21994

4.2.6 ROC-Kurve der kumulativen und höchsten MFI als Prädiktoren für das Auftreten einer AMR

Mittels zweier ROC-Analysen wurde getestet, wie hoch die Trennschärfe der zwei Parameter MFI^{cum} und MFI^{max} ist, Patienten mit und ohne AMR zu unterscheiden. Dabei zeigte sich eine AUC von 0,79 (MFI^{cum}) und 0,77 (MFI^{max}).

Für die oben genannten Grenzwerte von $MFI^{cum} > 10000$ beziehungsweise $MFI^{max} > 10000$ ergaben sich eine Sensitivität von 35% und eine Spezifität von 94% beziehungsweise eine Sensitivität von 31% und eine Spezifität von 95%.

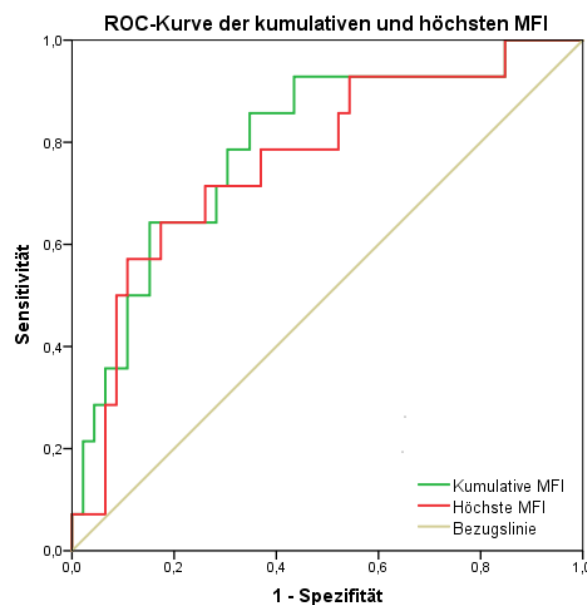


Abbildung 4: ROC-Kurve der kumulativen und der höchsten MFI als Prädiktoren für das Auftreten einer AMR

4.3 Proteinurie und Nierenfunktion

Daten zur Proteinurie und zur Nierenfunktion lagen nicht von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt vor. Unter den Abbildungen ist deshalb jeweils die Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patienten angegeben.

Ergebnisse

Bis auf einen Zeitpunkt (ein Jahr nach der Transplantation) wiesen Patienten mit DSA eine höhere Proteinurie (Protein/Kreatinin-Ratio) auf als diejenigen ohne DSA. Die Differenz betrug jedoch stets weniger als 100 mg Protein pro g Kreatinin. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Proteinurie der DSA-positiven Patienten zeigte im Verlauf der Zeit eine ansteigende Tendenz (Abbildung 5, Diagramm A).

Die Patienten ohne DSA hatten im Vergleich zu denjenigen mit DSA stets eine bessere Nierenfunktion. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Die Mittelwerte der eGFR bewegten sich zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen 40,8 und 52,1 ml/min/1,73m². Die Nierenfunktionen beider Gruppen zeigten eine ansteigende Tendenz (Abbildung 5, Diagramm B).

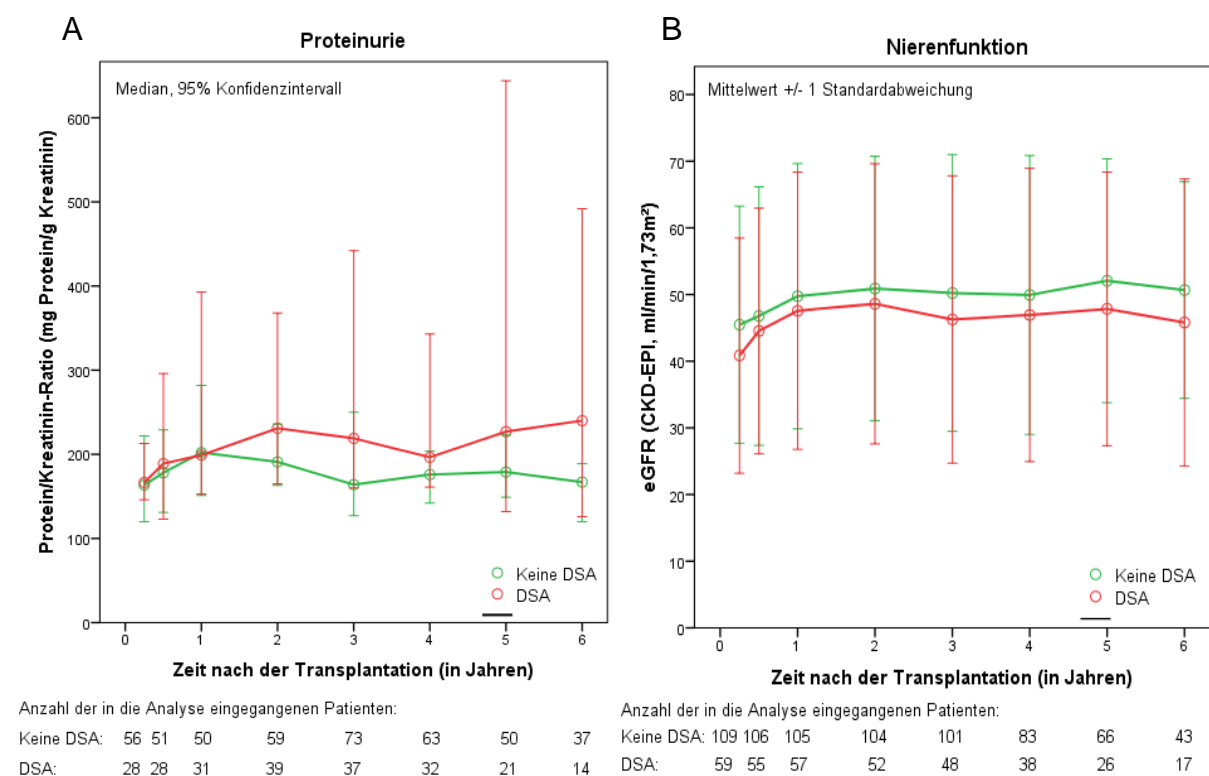


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie (A) und der Nierenfunktion (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA

Ergebnisse

Es wurde zusätzlich auch der Einfluss des Auftretens oder Ausbleibens einer AMR auf die Proteinurie und auf die Nierenfunktion untersucht (Abbildung 6).

Die beiden Teilgruppen ohne AMR zeigten eine ähnlich hohe Proteinurie. Die Patienten mit AMR, aber ohne DSA schieden mehr Protein aus. Die Gruppe DSA+ AMR+ wies jedoch – mit Ausnahme des Zeitpunkts drei Monate – die höchsten Werte der Proteinurie auf.

Der einzige statistisch signifikante Unterschied beim Vergleich der zwei Teilgruppen mit DSA beziehungsweise der zwei Teilgruppen ohne DSA ergab sich zum Zeitpunkt sechs Monate zwischen den Gruppen DSA+ AMR+ und DSA+ AMR- ($p=0,023$).

Die Proteinurie der beiden AMR-positiven Gruppen wurde mit der Zeit tendenziell größer, wobei in der Gruppe DSA+ AMR+ der Wert zum Zeitpunkt zwei Jahre höher lag als der zum Zeitpunkt drei Jahre. In die Analyse dieser Gruppe ging jedoch nur eine geringe Anzahl an Patienten ein. In den zwei AMR-negativen Gruppen blieb die Proteinurie in etwa konstant (Diagramm A).

Die beiden Teilgruppen ohne AMR (DSA+ AMR- und DSA- AMR-) zeigten einen nahezu identischen Verlauf der Nierenfunktion. Die eGFR-Werte der DSA- AMR+ Patienten waren nach dem zweiten Jahr niedriger als in den Teilgruppen ohne AMR. Die Gruppe DSA+ AMR+ wies zu jedem Zeitpunkt die geringste Nierenfunktion auf.

Insgesamt ergaben sich im Verlauf der Nierenfunktion zwei statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der zwei Teilgruppen mit DSA beziehungsweise der zwei Teilgruppen ohne DSA. Diese lagen zwischen den beiden Gruppen DSA+ AMR+ und DSA+ AMR- nach vier ($p=0,009$) und fünf ($p<0,0001$) Jahren vor.

Zwischen dem dritten und zwölften Monat zeigten die vier Gruppen eine sich verbessernde Nierenfunktion. Danach blieb sie bei den AMR-negativen Gruppen in etwa konstant, bei den AMR-positiven Gruppen fiel sie ab (Diagramm B).

Ergebnisse

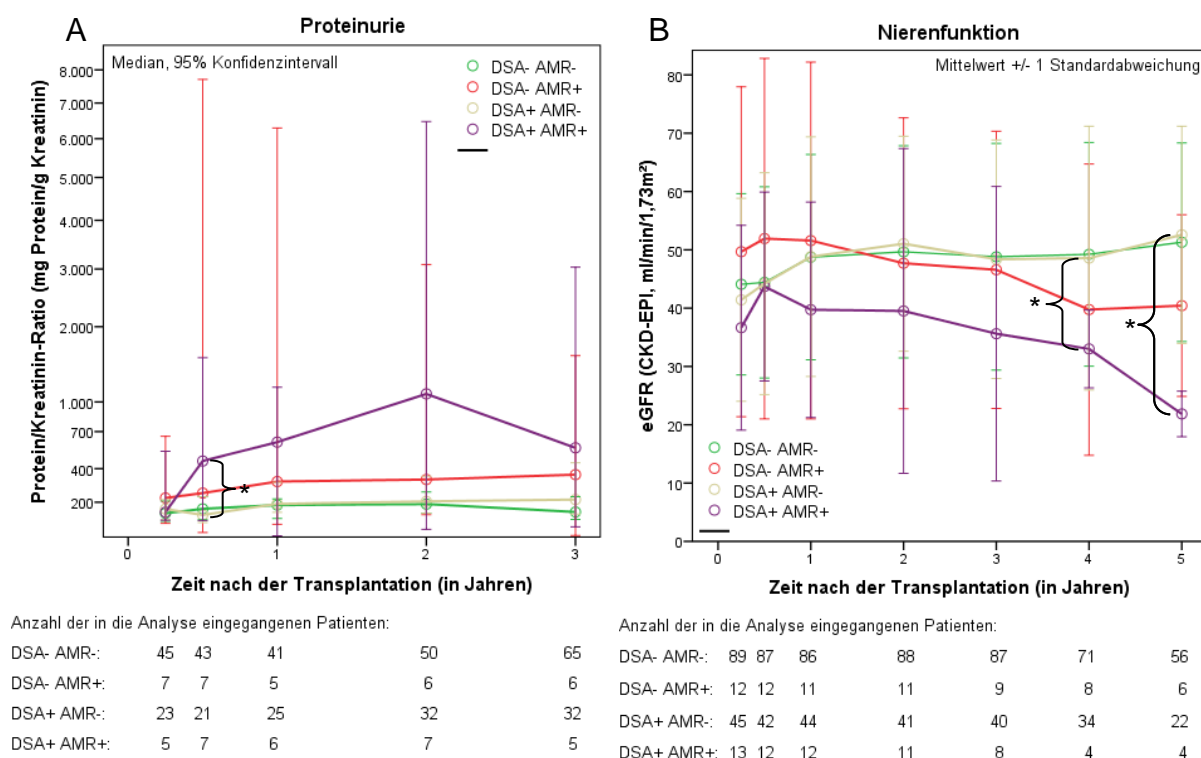


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie (A) und der Nierenfunktion (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR

Man beachte insbesondere die Skalierung der Protein/Kreatinin-Ratio-Achse im Diagramm A. Eine Abweichung von der linearen Skalierung wurde notwendig, um sowohl die Graphen als auch die Konfidenzintervalle der Proteinurie aussagekräftig darzustellen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

4.4 Transplantatversagen

4.4.1 Immunologisches und nicht-immunologisches Transplantatversagen

Als Transplantatversagen wurde die erneute Notwendigkeit einer dauerhaften Dialysetherapie beziehungsweise einer Retransplantation nach Nierentransplantation gewertet. In der DSA-positiven Gruppe gab es elf (11/61, 18%) und in der DSA-negativen 18 (18/113, 16%) Transplantatversagen. Bei alleiniger Wertung der immunologischen Transplantatversagen (Transplantatversagen, die nicht durch eine Rekurrenz der Nierengrunderkrankung, eine frühe chirurgische Komplikation, eine primäre Nichtfunktion des Transplantats oder eine BK-Virusnephropathie zustande kamen) traten in der ersten Gruppe neun (9/61, 15%) und in der zweiten elf (11/113,

Ergebnisse

10%) Fälle auf.

Die zwei nicht-immunologischen Transplantatversagen bei den Patienten mit DSA waren zum einen durch eine BK-Virusnephropathie und zum anderen durch eine primäre Nichtfunktion des Transplantats begründet.

Die Ursachen für die sieben nicht-immunologisch verursachten Transplantatversagen in der DSA-negativen Gruppe waren bei einem Patienten eine primäre Nichtfunktion des Transplantats, bei zwei Patienten eine Rekurrenz der Nierengrund-erkrankung und bei vier Patienten eine Nierenvenenthrombose unmittelbar nach der Transplantation.

In Abbildung 7 wurde das Transplantatüberleben auf der Basis aller Transplantatversagen untersucht. In den weiteren Analysen zum Transplantatüberleben wurden nur noch die immunologischen Transplantatversagen gewertet (zu den Gründen hierfür siehe Punkt 5.5).

4.4.2 Transplantatüberleben

Zu den meisten Zeitpunkten war das Transplantatüberleben der DSA-positiven Patienten geringer als das der DSA-negativen. Das Fünf-Jahres-Transplantatüberleben lag bei 82,9% (DSA) und bei 88,1% (keine DSA). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,46$) (Abbildung 7).

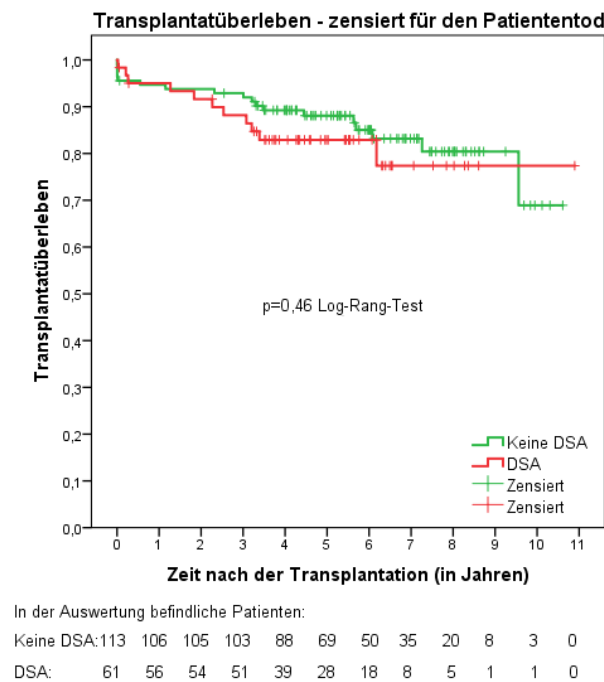


Abbildung 7: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA – zensiert für den Patiententod

Als Ereignisse wurden die Transplantatversagen gewertet. Die Beobachtungen wurden beim Tod eines Patienten und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

Die Abbildung 8 stellt den Verlauf des Transplantatüberlebens verschiedener Gruppen dar, die mithilfe unterschiedlicher Kriterien definiert worden sind. Insbesondere erfolgte eine Stratifizierung nach der DSA-Klasse (Diagramm B) und nach der MFI (Diagramme C und D).

Es wurde deutlich, dass auch bei alleiniger Wertung der immunologischen Transplantatversagen die DSA-positive Gruppe ein geringeres Transplantatüberleben als die DSA-negative aufwies. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch wiederum nicht signifikant ($p=0,15$) (Diagramm A).

Immunologische Transplantatversagen kamen in allen untersuchten Gruppen vor. Die Gruppe der Patienten mit DSA-Klasse I + II wies jedoch ein geringeres Transplantatüberleben als die restlichen drei Gruppen auf. Die Transplantatüberlebensraten waren hingegen bei den Patienten ohne DSA oder mit DSA nur gegen HLA-Klasse I oder II zueinander sehr ähnlich. Der Unterschied im Transplantatüberleben zwischen den Organempfängern ohne DSA und denjenigen mit DSA-Klasse I + II war als einziger statistisch signifikant ($p=0,005$) (Diagramm B).

Ergebnisse

Das Transplantatüberleben der MFI^{cum} -Gruppen <500 und $500-2999$ war sehr ähnlich. Das geringste Transplantatüberleben konnte bei MFI^{cum} -Werten >10000 beobachtet werden. Die Unterschiede im Transplantatüberleben zwischen dieser Gruppe und den Patientengruppen mit MFI^{cum} -Werten <500 und $500-2999$ waren statistisch signifikant ($p=0,001$ und $p=0,023$). Zwischen den übrigen Gruppen waren die Unterschiede nicht signifikant (Diagramm C).

Die MFI^{max} -Gruppen <500 , $500-2999$ und $3000-10000$ zeigten ein ähnliches Transplantatüberleben. Zwischen ihnen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten mit MFI^{max} -Werten >10000 wiesen hingegen ein deutlich geringeres Transplantatüberleben als diejenigen der anderen drei Gruppen auf. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (zu <500 : $p<0,001$; zu $500-2999$: $p=0,028$; zu $3000-10000$: $p=0,042$) (Diagramm D).

Damit war das Vorliegen von DSA Klasse I + II, von $MFI^{cum} >10000$ und von $MFI^{max} >10000$ mit einem signifikant geringeren Transplantatüberleben assoziiert.

Ergebnisse

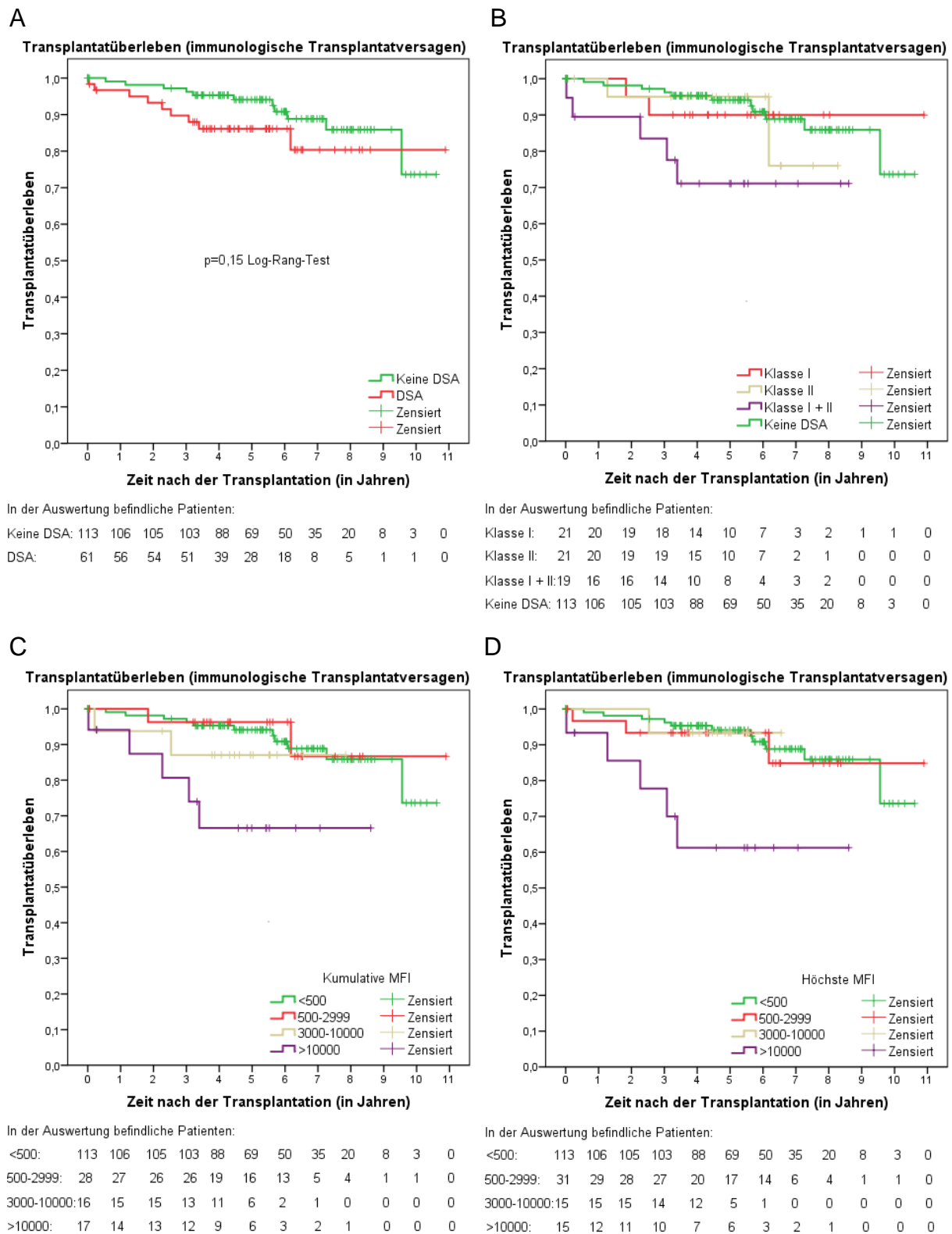


Abbildung 8: Transplantatüberleben unter alleiniger Berücksichtigung der immunologischen Transplantatversagen – zensiert für den Patiententod

Das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens wurde als Ereignis gewertet. Die Beobachtungen wurden bei einem nicht-immunologischen Transplantatversagen, beim Tod eines Patienten und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

Ergebnisse

Patienten mit einer AMR hatten ein deutlich geringeres Transplantatüberleben als die Patienten ohne eine AMR. Das Fünf-Jahres-Transplantatüberleben betrug 96,2% (keine AMR) und 60,7% (AMR). Der Unterschied im Transplantatüberleben zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Abbildung 9, Diagramm A).

Zur weiteren Untersuchung sollte neben AMR auch der zusätzliche Einfluss des Vorliegens von DSA auf das Transplantatüberleben analysiert werden.

Die Gruppen DSA+ AMR- und DSA- AMR- zeigten vor allem bis zum fünften Jahr ein ähnliches Transplantatüberleben. Das Transplantatüberleben der Gruppe DSA- AMR+ war schlechter als das der beiden Gruppen ohne AMR. Das geringste Transplantatüberleben wiesen die Patienten mit DSA und AMR auf.

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen mit AMR und denen ohne AMR (DSA- AMR+ und DSA- AMR- $p = 0,005$; DSA- AMR+ und DSA+ AMR- $p = 0,014$; DSA+ AMR+ und DSA- AMR- $p < 0,0001$; DSA+ AMR+ und DSA+ AMR- $p < 0,0001$) (Abbildung 9, Diagramm B).

Die Patienten mit einer AMR wiesen somit ein signifikant geringeres Transplantatüberleben auf als diejenigen ohne eine AMR. Die Unterschiede zwischen den beiden Teilgruppen mit AMR und zwischen den beiden Teilgruppen ohne AMR waren statistisch nicht signifikant.

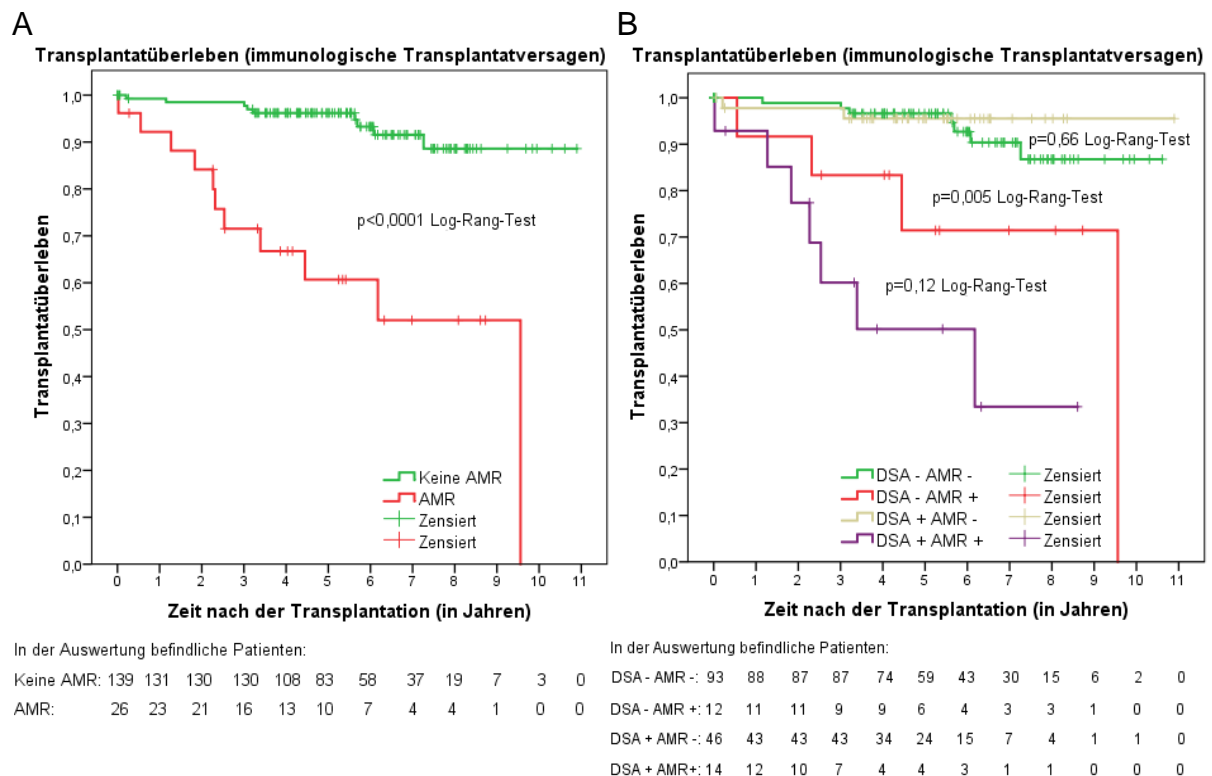


Abbildung 9: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B) – zensiert für den Patiententod

Das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens wurde als Ereignis gewertet. Die Beobachtungen wurden bei einem nicht-immunologischen Transplantatversagen, beim Tod eines Patienten und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

Wenn man bei den Abstoßungen neben einer AMR auch eine TCR in die Auswertung miteinbezog, wurde deutlich, dass die Patienten ohne eine Abstoßungsreaktion das beste Transplantatüberleben aufwiesen. Bei den Patienten mit TCR war es geringer. Das niedrigste Transplantatüberleben zeigte die Gruppe der Patienten mit einer AMR. Das Fünf-Jahres-Transplantatüberleben betrug 99,0% (keine Abstoßungsreaktion), 87,4% (TCR) und 60,7% (AMR).

Jeder Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (keine Abstoßungsreaktion zu TCR: $p = 0,003$; keine Abstoßungsreaktion zu AMR: $p < 0,0001$; TCR zu AMR: $p = 0,026$) (Abbildung 10).

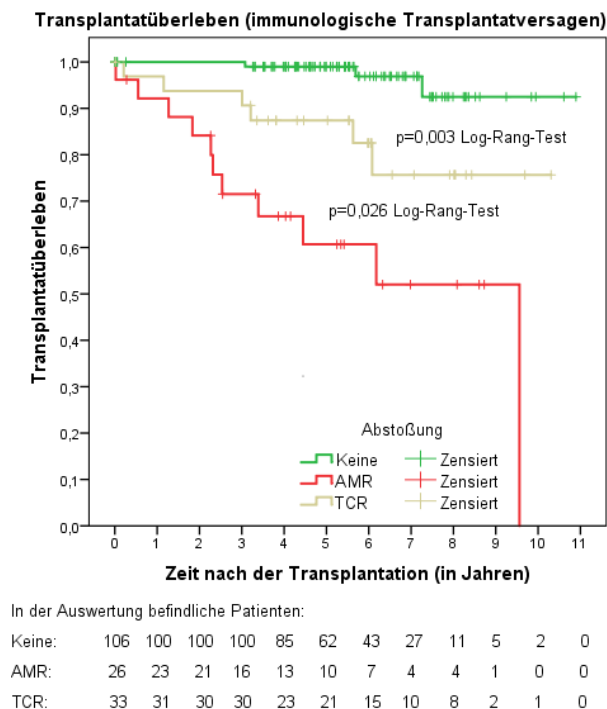


Abbildung 10: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer Abstoßung und von der Abstoßungsart – zensiert für den Patiententod

Das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens wurde als Ereignis gewertet. Die Beobachtungen wurden bei einem nicht-immunologischen Transplantatversagen, beim Tod eines Patienten und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert. Wenn bei einem Patienten sowohl eine AMR als auch eine TCR vorlag, wurde die AMR gewertet.

4.4.3 Risikofaktoren für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens

Das Vorliegen von DSA Klasse I + II, von $MFI^{cum} > 10000$ und von $MFI^{max} > 10000$ führte zu einer signifikanten ($p=0,0497$, $p=0,029$, $p=0,015$) Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens (3,31-fach, 3,86-fach, 4,64-fach).

Patienten, bei denen eine AMR aufgetreten war, hatten sogar ein 10,59-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens im Vergleich zu den Patienten ohne AMR. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p<0,0001$).

Ergebnisse

Nach Adjustierung für das Auftreten einer AMR zeigte sich bei Vorliegen von DSA Klasse I + II, von $MFI^{cum} > 10000$ und von $MFI^{max} > 10000$ keine signifikante Veränderung des Risikos für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens mehr ($p=0,58$, $p=0,67$, $p=0,49$). Als hingegen für die DSA-Klasse und für MFI^{cum} beziehungsweise für die DSA-Klasse und für MFI^{max} adjustiert wurde, veränderte das Vorkommen einer AMR noch immer das Risiko für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens statistisch signifikant ($p<0,0001$ beziehungsweise $p<0,0001$). Das Risiko war nun um das 9,52- beziehungsweise 9,39-fache erhöht.

Somit war das Auftreten einer AMR – im Gegensatz zum Vorliegen von DSA Klasse I + II oder von MFI-Werten > 10000 – ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens.

Tabelle 7: Univariate und multivariable Regressionsanalyse zur Bestimmung des Quotenverhältnisses (Odds Ratio) für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens

	Quotenverhältnis für ein immunologisches Transplantatversagen (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
DSA und DSA-Klasse		
Keine DSA (Referenz)	1,00	-
DSA	1,61 (0,63-4,12)	0,33
Nur DSA Klasse I	0,98 (0,20-4,76)	0,98
Nur DSA Klasse II	0,98 (0,20-4,76)	0,98
DSA Klasse I + II	3,31 (1,00-10,95)	0,0497
Kumulative MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,71 (0,15-3,42)	0,67
3000-10000	1,33 (0,27-6,61)	0,73
>10000	3,86 (1,15-13,02)	0,029
Höchste MFI		
<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,99 (0,26-3,81)	0,99
3000-10000	0,66 (0,08-5,53)	0,70
>10000	4,64 (1,34-16,03)	0,015
Auftreten einer AMR		
Keine AMR (Referenz)	1,00	-
AMR	10,59 (3,78-29,68)	<0,0001

Ergebnisse

Wenn adjustiert für AMR:

Keine DSA (Referenz)	1,00	-
DSA Klasse I + II	1,49 (0,37-6,01)	0,58

Kumulative MFI

<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,76 (0,15-3,91)	0,74
3000-10000	1,00 (0,17-5,81)	1,00
>10000	1,36 (0,33-5,62)	0,67

Höchste MFI

<500 (Referenz)	1,00	-
500-2999	0,97 (0,23-4,07)	0,97
3000-10000	0,43 (0,04-4,13)	0,46
>10000	1,67 (0,39-7,14)	0,49

Wenn adjustiert für DSA-Klasse und kumulative MFI:

Keine AMR (Referenz)	1,00	-
AMR	9,52 (3,09-29,33)	<0,0001

Wenn adjustiert für DSA-Klasse und höchste MFI:

Keine AMR (Referenz)	1,00	-
AMR	9,39 (3,06-28,86)	<0,0001

4.5 Patientenüberleben

4.5.1 Tod mit funktionierendem Transplantat

Bei den DSA-positiven Patienten fanden alle fünf Todesfälle statt, als das jeweilige Transplantat noch funktionierte. Im Gegensatz dazu trat bei drei der sechs verstorbenen DSA-negativen Patienten vor dem Todesfall ein Transplantatversagen auf.

Die Rate an Todesfällen mit funktionierendem Transplantat zum Zeitpunkt fünf Jahre betrug 8,3% (DSA) und 1,9% (keine DSA). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,043$) (Abbildung 11).

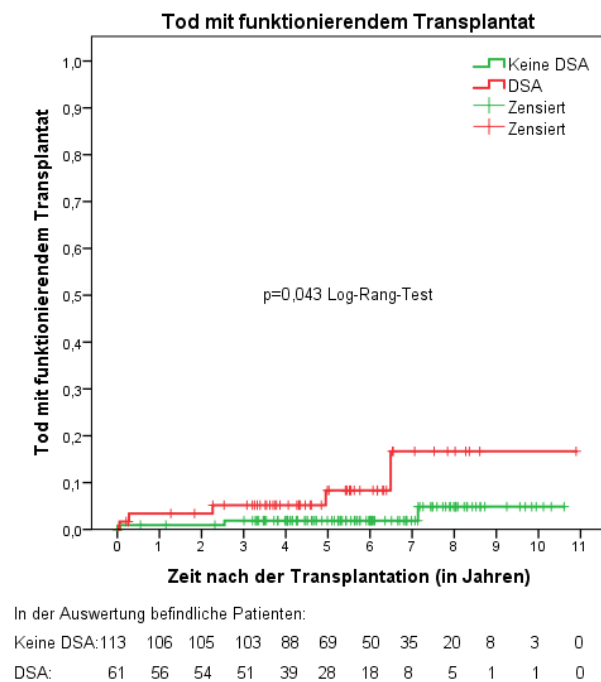


Abbildung 11: Tod mit funktionierendem Transplantat in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA

Als Ereignisse wurden die Todesfälle der Patienten mit funktionierendem Transplantat gewertet. Die Beobachtungen wurden beim Auftreten eines Transplantatversagens und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

Bei den Patienten, die eine AMR entwickelt hatten, traten alle drei Todesfälle auf, als das jeweilige Transplantat noch funktionierte. Es lag je eine infektiologische Todesursache (pulmonale bakterielle Infektion und zweimal septischer Schock) vor. Die Behandlung der Abstoßungsreaktionen dieser Patienten beinhaltete bei allen eine Stoßtherapie mit Prednisolon und bei einer Patientin zusätzlich ATG-Gaben und Plasmapheresen. Bei den Patienten ohne AMR kam es lediglich bei fünf der sieben Todesfälle zum Tod mit funktionierendem Transplantat. Bei einem dieser Patienten konnte ebenfalls die Todesursache (myokardiale Ischämie) recherchiert werden. Die fünf AMR-negativen Patienten entwickelten auch keine anderweitigen Abstoßungsreaktionen.

In der AMR-positiven Gruppe verstarben signifikant mehr Patienten mit funktionierendem Transplantat als bei den Patienten ohne AMR ($p=0,038$). Die Fünf-Jahres-Todesrate mit funktionierendem Transplantat betrug 2,6% (keine AMR) und 13,9% (AMR) (Abbildung 12, Diagramm A).

Ergebnisse

Die Patienten mit DSA und AMR wiesen die meisten und die Patienten ohne DSA und ohne AMR die wenigsten Todesfälle mit funktionierendem Transplantat auf. Die beiden übrigen Gruppen (DSA+ AMR- und DSA- AMR+) lagen dazwischen. Lediglich die Gruppen DSA- AMR- und DSA+ AMR+ unterschieden sich statistisch signifikant ($p=0,007$) (Abbildung 12, Diagramm B).

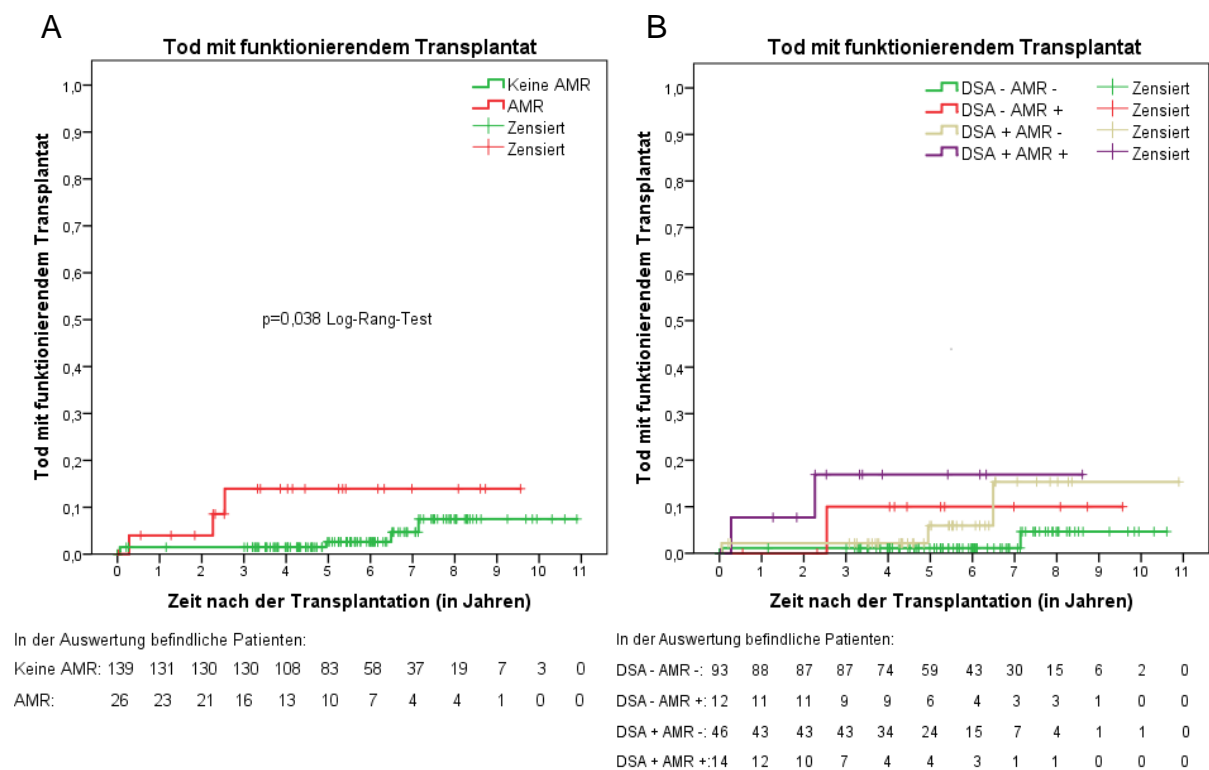


Abbildung 12: Tod mit funktionierendem Transplantat in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B)

Als Ereignisse wurden die Todesfälle der Patienten mit funktionierendem Transplantat gewertet. Die Beobachtungen wurden beim Auftreten eines Transplantatversagens und beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

4.5.2 Gesamtheit aller Todesfälle

Das Patientenüberleben war in der DSA-positiven Gruppe geringer als in der DSA-negativen. Dies wurde auch durch das Fünf-Jahres-Patientenüberleben belegt, das 92,5% (DSA) und 95,3% (keine DSA) betrug. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,33$) (Abbildung 13).

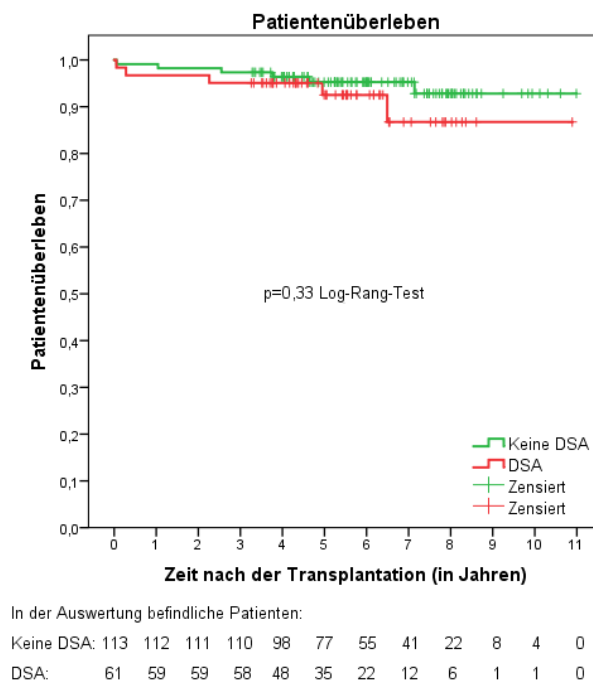


Abbildung 13: Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA

Der Tod eines Patienten wurde als Ereignis gewertet. Die Beobachtungen wurden beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

Die Patienten ohne AMR wiesen ein längeres Überleben als diejenigen mit einer AMR auf. Das Fünf-Jahres-Patientenüberleben betrug 95,8% (keine AMR) und 88,5% (AMR). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,22$) (Abbildung 14, Diagramm A).

Die Patienten ohne AMR (DSA+ AMR- und DSA- AMR-) zeigten bis zum sechsten Jahr nach der Transplantation ein sehr ähnliches Überleben. Danach nahm das Patientenüberleben der DSA+ AMR- Gruppe stärker ab. Die Gruppe DSA- AMR+ zeigte bis zum sechsten Jahr weitestgehend ein schlechteres Überleben. Das ge-

Ergebnisse

ringste Patientenüberleben wiesen die Patienten mit DSA und AMR auf. Das Fünf-Jahres-Patientenüberleben betrug 96,4% (DSA- AMR-), 91,7% (DSA- AMR+), 94,5% (DSA+ AMR-) und 85,7% (DSA+ AMR+). Keiner der Unterschiede zwischen den vier Gruppen war statistisch signifikant (Abbildung 14, Diagramm B).

Demzufolge konnte im Gegensatz zum Transplantatüberleben beim Patientenüberleben (unter Berücksichtigung aller Todesfälle) keine statistisch signifikante Verschlechterung durch das Auftreten einer AMR festgestellt werden.

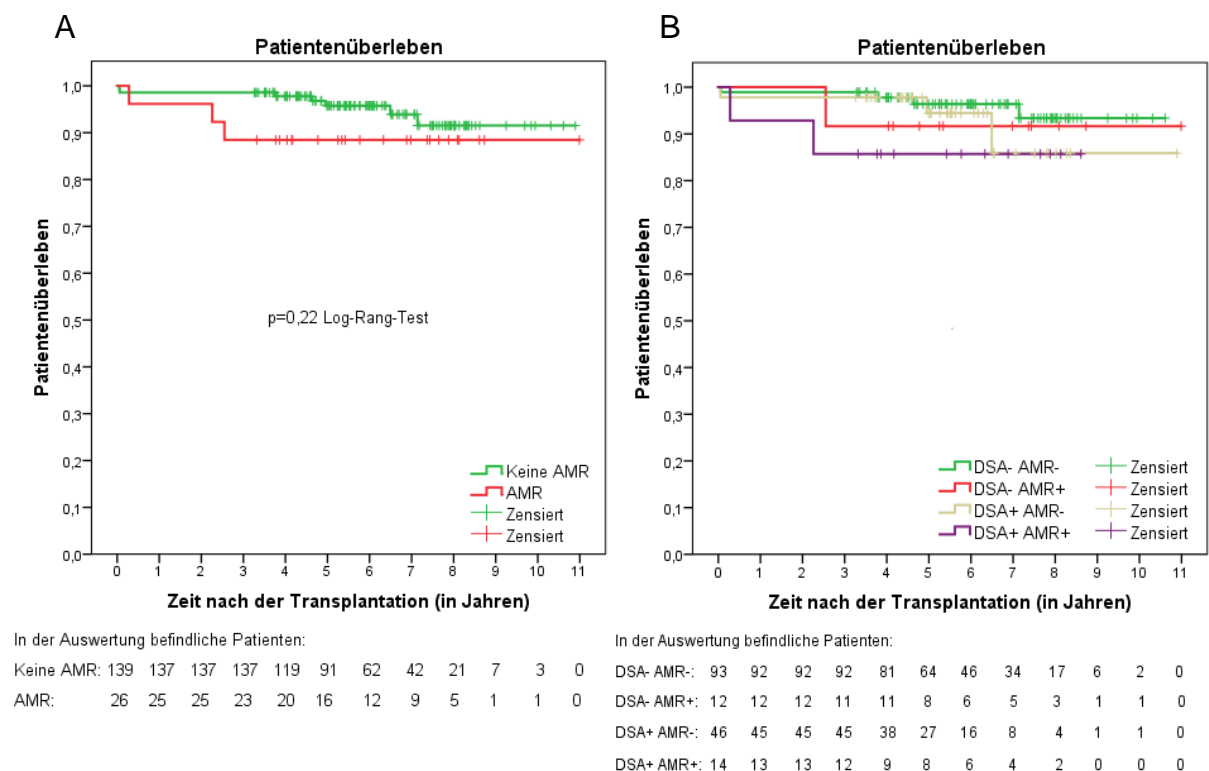


Abbildung 14: Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B)

Der Tod eines Patienten wurde als Ereignis gewertet. Die Beobachtungen wurden beim Ende des Nachbeobachtungszeitraums zensiert.

5 Diskussion

5.1 Studiendesign und zentrale Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei Patienten mit präformierten DSA sowohl das Vorliegen von DSA-Klasse I + II als auch das Vorliegen von DSA mit hohen MFI-Werten (MFI^{cum} und MFI^{max}) das Risiko für ein schlechtes Langzeitergebnis (mehr immunologische Transplantatversagen und geringere eGFR) steigern, indem sie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer AMR erhöhen. In der DSA-positiven Gruppe verstarben signifikant mehr Patienten mit funktionierendem Transplantat als in der DSA-negativen. Beim Patientenüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne DSA.

Der Einfluss von präformierten DSA, die mittels Luminex-Testsystemen detektiert werden, auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer AMR und eines Transplantatversagens bei Patienten mit negativem CDC-Crossmatch wurde von mehreren Studien untersucht. Bisherige Studien legten dar, dass das Vorliegen dieser Antikörper einen Risikofaktor für das frühe Auftreten einer AMR darstellt und mit einem verminderten Transplantatüberleben assoziiert ist (40, 50, 54–63).

Aufgrund der dennoch bestehenden Unklarheiten zu diesem Themengebiet und der Limitationen bisheriger Studien (siehe dazu auch Punkt 2.3) wurden in der vorliegenden Studie folgende Aspekte beachtet, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten und Verzerrungen zu minimieren.

Ein wichtiger Vorteil der Studie ist die retrospektive Bestimmung der DSA in Seren, die zum Zeitpunkt der Nierentransplantation asserviert worden sind. Damit wurden die Entscheidung zur Durchführung der Transplantation und die Wahl der immunsuppressiven Therapie von diesem DSA-Ergebnis nicht beeinflusst.

Für diese Studie wurden nur Patienten ausgewählt, die eine Induktionstherapie mit Basiliximab erhalten hatten. Durch die einheitliche Induktion sollte eine Beeinflussung des AMR-Risikos vermieden werden, die durch die Verwendung verschiedener Induktionstherapien (z.B. durch ATG) möglich gewesen wäre (71).

Des Weiteren wurden zur initialen Immunsuppressionstherapie beim Großteil

der Patienten Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und ein Glukokortikoid (Prednisolon) verwendet. Bei allen Patienten basierte die Therapie auf einem Calcineurininhibitor.

Neben der Erkenntnis, dass das Vorliegen von präformierten DSA für das Auftreten einer AMR und für ein vermindertes Transplantatüberleben prädisponiert, konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sowohl das kombinierte Vorliegen von DSA-Klasse I + II als auch das Vorliegen von MFI-Werten über 10000 mit einem erhöhtem AMR-Risiko assoziiert waren. Das Auftreten einer AMR war der einzige unabhängige Vorhersageparameter für eine schlechtere Transplantatfunktion und ein vermindertes Transplantatüberleben. Daher erscheint es gerechtfertigt Antikörperspezifitäten mit hoher MFI beziehungsweise bei Vorliegen von DSA-Klasse I und II für einzelne Patienten zu sperren und die dazugehörigen HLA als sogenannte nicht-akzeptable HLA-Antigendifferenzen (NAHA) zu definieren, um Transplantationen mit einem hohen Risiko für ein schlechtes Langzeitergebnis zu vermeiden.

5.2 Empfänger- und Spendercharakteristika

Die Patienten mit DSA erhielten im Vergleich zu den Patienten ohne DSA signifikant häufiger postmortal gespendete Nieren. Die Patienten mit postmortalen Nierenspenden waren häufiger bereits vortransplantiert als diejenigen mit Nierenlebendspende. Da Transplantationen ein möglicher Immunisierungsweg sind (73), liegt es nahe, dass Patienten, die postmortale Spenden erhalten, häufiger DSA aufweisen.

Da DSA-positive Patienten häufiger postmortale Nierenspenden empfangen, ist die kalte Ischämiezeit länger als bei den DSA-negativen Patienten, da bei einer postmortalen Spende meist ein Transport des entnommenen Transplantats von einer Klinik in eine andere nötig ist, welcher bei einer Nierenlebendspende entfällt. In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass eine verlängerte kalte Ischämiezeit das Langzeitergebnis nach einer Nierentransplantation negativ beeinflusst, indem die zelluläre und humorale Immunantwort gegen das Transplantat verstärkt wird (74). Darüber hinaus verursacht die Nierenschädigung nach Reperfusion nicht eine generelle Verstärkung der B-Lymphozytenaktivität, sondern eine spezifische Verstärkung der humoralen Antwort gegen Antigene, die nach Reperfusion vermehrt exprimiert

werden (75). In einer klinischen Studie von Aubert et al. wurde bei Patienten mit einer verlängerten kalten Ischämiezeit ein erhöhtes AMR- und Transplantatversagensrisiko beschrieben (76). Unter den DSA-positiven Patienten der vorliegenden Studie wiesen die Patienten, die eine AMR entwickelten, eine längere kalte Ischämiezeit auf als die Patienten ohne AMR. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei den übrigen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den DSA-positiven und -negativen Patienten. Dadurch kann das Risiko einer Verzerrung der zu untersuchenden Langzeitergebnisse durch diese Parameter als gering eingeschätzt werden.

5.3 Proteinurie und Nierenfunktion

Die Patienten mit DSA zeigten im Vergleich zu denjenigen ohne DSA eine nicht signifikant höhere Proteinausscheidung und eine Zunahme dieser über die Zeit. Die Differenz der Proteinurie zwischen den zwei Gruppen betrug stets weniger als 100 mg Protein pro g Kreatinin, weshalb die klinische Relevanz des Unterschieds als gering eingeschätzt werden kann.

Die DSA-positiven Patienten wiesen stets nicht signifikant niedrigere eGFR-Werte als die DSA-negativen auf. Dies wurde auch von anderen Autoren gezeigt (77–79). Über die Zeit erhöhte sich die eGFR in beiden Gruppen. Ein Grund hierfür kann sein, dass ein frühes Transplantatversagen vor allem bei den Transplantaten mit mehr Abstoßungsreaktionen und Komplikationen auftrat. Bei diesen Transplantaten lag zusätzlich meist eine schlechtere Nierenfunktion vor. Dadurch wies die Nierenfunktion in der Untersuchung zu späteren Zeitpunkten bessere Werte auf, da dann größtenteils Transplantate mit komplikationsarmen Verlauf und guter Funktion in die Auswertung eingingen.

Laborwerte zur Proteinurie und zur Nierenfunktion lagen nicht von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt vor. Insbesondere Daten zur Protein/Kreatinin-Ratio einiger Patienten konnten nicht recherchiert werden. Dies hat sicherlich Einfluss auf die statistische Aussagekraft der Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden die Proteinurie-

und Nierenfunktionsverläufe nur bis zum sechsten Jahr nach der Transplantation untersucht.

Bei den Patienten mit AMR wurde ein schlechterer Proteinurie- und Nierenfunktionsverlauf der DSA-positiven Patienten beobachtet. Ein möglicher Grund für den besseren Verlauf der DSA-negativen kann sein, dass einige dieser Patienten vaskuläre Abstoßungen mit C4d-Positivität entwickelten, die aufgrund der AMR-Diagnosekriterien dieser Studie als AMR gewertet wurden. So besteht die Möglichkeit, dass einige Patienten mit TCR fälschlicherweise der Gruppe DSA-AMR+ zugeordnet wurden und dafür sorgten, dass diese Teilgruppe einen besseren Verlauf als die DSA+ AMR+ Gruppe aufwies. Der bessere Verlauf der Patienten mit TCR im Vergleich zu denen mit einer AMR wurde in einer Studie von Loupy et al. bei subklinischen Abstoßungen beschrieben. Hier war die Diagnose einer AMR im Gegensatz zu der einer TCR mit einer im Verlauf signifikant schlechteren eGFR assoziiert (80).

Damit zeigt die vorliegende Studie, dass nicht das Vorliegen von DSA, sondern das Auftreten einer AMR mit einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion (eGFR) assoziiert ist. Daraus kann man also ableiten, dass es für das Langzeitergebnis nach der Transplantation von großer Bedeutung ist, das Auftreten einer AMR zu verhindern.

5.4 Transplantatabstoßungen

Insgesamt trat innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation mit 37,7% (DSA positiv) und 26,5% (DSA negativ) bei einem großen Anteil an Patienten eine biopsiegesicherte Abstoßung auf. Ein möglicher Grund für die hohe Zahl an diagnostizierten Abstoßungsreaktionen ist, dass neben den Indikationsbiopsien ebenfalls Protokollbiopsien stattfanden. In den Untersuchungen wurde nicht zwischen klinischen und subklinischen Abstoßungen unterschieden. In einer anderen Studie mit ähnlichem Aufbau wurden sogar noch höhere Abstoßungsraten beobachtet (54). Vergleichbar hohe Abstoßungsraten zeigte beispielsweise auch eine Studie mit Alemtuzumab-Induktion und Tacrolimus-Monotherapie (58).

Im ersten Jahr nach der Transplantation wurde eine AMR signifikant häufiger bei den Patienten mit DSA als bei denen ohne DSA diagnostiziert. Eine TCR fand jedoch in beiden Gruppen in etwa gleich oft statt. Die Inzidenz einer AMR innerhalb des ersten Jahres (frühe AMR) in der DSA-negativen Gruppe war relativ hoch (8,8%). Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Die HLA-Typisierung war bei den meisten Spendern nur für HLA-A, -B, -DR und -DQ vorgenommen worden. So konnten bei einigen Patienten eventuell vorliegende anti-HLA-Cw und -DP DSA unentdeckt bleiben und damit Patienten fälschlicherweise der DSA-negativen Gruppe zugeordnet werden. Des Weiteren untersuchte das HLA-Labor die Patientenserum nur mithilfe des Single-Antigen-Bead Bestätigungstests der Luminex-Technologie auf DSA, wenn im Screeningtest Antikörper detektiert wurden. Aufgrund der geringeren Sensitivität des Screeningtests konnten somit Patienten mit DSA als DSA-negativ kategorisiert werden. Ferner besteht die Möglichkeit, dass Patienten eine frühe AMR entwickelten, weil sie im ersten Jahr nach der Transplantation de novo DSA gebildet haben, die jedoch in der Studie nicht bestimmt wurden, und es durch diese zum AMR-Auftreten kam (81–83). Darüber hinaus wurden nur anti-HLA Antikörper bestimmt. Manche Autoren beschrieben jedoch beispielsweise anti-Angiotensin-II Typ 1-Rezeptor Antikörper (84, 85) und MICA (major-histocompatibility-complex class 1 chain-related antigen A) -Antikörper (86, 87), die einen Einfluss auf Nierentransplantate zeigten und mit einer höheren Rate an AMR assoziiert waren.

Die Patienten mit AMR hatten höhere MFI^{cum} - und MFI^{max} -Werte als die Patienten ohne AMR. Des Weiteren entwickelten die Patienten mit $MFI^{cum} > 10000$ und die Patienten mit $MFI^{max} > 10000$ signifikant häufiger eine AMR als die Patienten mit geringeren MFI-Werten. Zudem waren die AMR-Raten der Patienten mit geringeren MFI-Werten nicht signifikant unterschiedlich zu der AMR-Rate der DSA-negativen Patienten. In der Literatur besteht dazu bislang keine Einigkeit. So wurden von einigen Studien für MFI^{cum} (56) und für MFI^{max} (57, 62) verschiedene Grenzwerte ermittelt, ab denen die AMR-Rate erhöht sei. Im Gegensatz dazu berichteten einige Autoren von einem kontinuierlichen Anstieg des AMR-Risikos bei steigenden MFI-Werten (40, 64). In der vorliegenden Studie war das AMR-Risiko für Patienten mit intermediären DSA (MFI-Werten zwischen 3000 und 10000) im Vergleich zu Patienten mit schwachen DSA beziehungsweise zu Patienten ohne DSA erhöht, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Ein Grund für die fehlende

Signifikanz kann die geringe Anzahl an Patienten in diesen Subgruppen sein. Die Trennschärfe der zwei Parameter MFI^{cum} und MFI^{max} , Patienten mit und ohne AMR zu unterscheiden, war in Analogie zu anderen Studien (40, 57, 64, 88) nur eingeschränkt. Bei der Detektion von anti-HLA Antikörpern wurde ein unterer MFI-Cutoff von 500 verwendet, um ein Testergebnis als positiv zu werten. Dieser Grenzwert ist arbiträr gewählt und niedriger als in einigen anderen Studien. Es ist dadurch möglich, dass die DSA-positive Gruppe im Vergleich zur Verwendung eines höheren MFI-Grenzwerts mit Patienten mit einem niedrigeren immunologischen Risiko angereichert wurde. Bei Anwendung eines MFI-Cutoffs von 1000 reduzierte sich in der vorliegenden Studie vor allem die Anzahl der Patienten mit DSA gegen Klasse I und II. Von den Patienten, die unter dem neuen Grenzwert nur noch DSA gegen Klasse I oder II aufwiesen, entwickelten mehrere frühe Fälle einer AMR und Transplantatversagen. Aus diesem Grund erscheint die Anwendung des MFI-Cutoffs von 500 sinnvoll, um vorliegende DSA mit MFI-Werten zwischen 500 und 1000 nicht zu übersehen, da sie einen Einfluss auf das klinische Langzeitergebnis zu haben scheinen.

Bei den Patienten mit DSA, die eine AMR entwickelten, zeigte sich diese größtenteils schon innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation, was typisch für Patienten mit präformierten DSA ist (44, 58, 77, 89).

In der univariaten Untersuchung ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer AMR bei Vorliegen von DSA, DSA-Klasse I + II, $\text{MFI}^{\text{cum}} > 10000$ und $\text{MFI}^{\text{max}} > 10000$. Die DSA-Klassen der Patienten und die jeweiligen MFI-Werte können nicht als unabhängige Faktoren betrachtet werden. Das gemeinsame Auftreten von DSA-Klasse I + II korrelierte stark mit dem Vorliegen von hohen MFI^{cum} - beziehungsweise MFI^{max} -Werten. Andere Autoren beschrieben in ihren univariaten Untersuchungen ebenfalls eine AMR-Risikoerhöhung beim Vorliegen von DSA (50, 62), bei DSA-Klasse I + II (56, 62) sowie bei kontinuierlichem Anstieg oder ab einem bestimmten Grenzwert von MFI^{cum} oder MFI^{max} (40, 56, 57, 62, 64, 90).

In den multivariablen Untersuchungen ergaben nach Adjustierung nur noch MFI^{cum} -Werte > 10000 und MFI^{max} -Werte > 10000 ein erhöhtes AMR-Risiko. Daraus lässt sich ableiten, dass die erhöhte Chance für das Auftreten einer AMR bei DSA-Klasse I + II durch die höheren MFI-Werte im Vergleich zum alleinigen Vorliegen von DSA-Klasse I oder II zustande kam. MFI^{cum} -Werte > 10000 und MFI^{max} -Werte > 10000

waren hingegen, unabhängig von der DSA-Klasse, Prädiktoren für das Auftreten einer AMR.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie machen deutlich, dass hohe MFI-Werte der DSA eine starke Immunisierung des Transplantatempfängers aufzeigen und sich daraus ein hohes Risiko für das Auftreten einer AMR ergibt.

5.5 Transplantatversagen

Das Transplantatüberleben der DSA-positiven Patienten war nicht signifikant geringer als das der DSA-negativen. Obwohl in dieser Studie bei einem großen Teil der Patienten eine Abstoßungsreaktion diagnostiziert wurde, war das Transplantatüberleben gut und vergleichbar mit Studien, bei denen ähnliche Patientenkollektive untersucht und sogar depletierende Induktionstherapien verwendet worden waren (56–59, 91).

In den übrigen Untersuchungen des Transplantatversagens und -überlebens wurden nur die immunologisch bedingten Transplantatversagen betrachtet, da das Ziel der Studie unter anderem war, den Einfluss von DSA auf das Transplantatüberleben zu untersuchen, und dabei nicht-immunologische Transplantatversagen keinen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen sollten.

Das Transplantatüberleben der Patienten mit DSA-Klasse I + II war geringer als das der Patienten ohne DSA, mit DSA-Klasse I oder mit DSA-Klasse II. Darüber hinaus wiesen die Patienten mit DSA gegen HLA Klasse I oder Klasse II – denen in einer anderen Studie ein erhöhtes immunologisches Risiko attestiert wurde (60) – ein ähnliches Transplantatüberleben wie die Patienten ohne DSA auf, obwohl alle Patienten in der vorliegenden Studie eine nicht-depletierende Induktionstherapie erhalten hatten. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einer anderen, ähnlich aufgebauten Studie, in der die meisten Patienten keine Induktionstherapie und einige wenige eine Interleukin-2-Blockade erhalten hatten. Diese kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass nur das kombinierte Vorliegen von DSA-Klasse I + II zu einem verminderten Transplantatüberleben führte (55).

Patienten mit starken DSA hatten ein signifikant geringeres Transplantat-

überleben als Patienten mit MFI-Werten kleiner 10000. Des Weiteren war das Transplantatüberleben der Patienten mit geringeren MFI-Werten als 10000 sogar ähnlich hoch wie das der DSA-negativen Patienten. Andere Studien identifizierten verschiedene Grenzwerte für die kumulative oder die höchste MFI der DSA, ab denen das Transplantatüberleben der Patienten vermindert war (40, 55, 56, 60). In der vorliegenden Studie wiesen selbst Patienten mit intermediären DSA - im Gegensatz zu den Ergebnissen des AMR-Risikos (siehe Punkt 5.4) - im Vergleich zu Patienten mit geringeren MFI-Werten oder zu Patienten ohne DSA kein höheres Transplantatversagensrisiko auf.

Das Transplantatüberleben der Patienten, die eine AMR entwickelt hatten, war deutlich geringer als bei denjenigen ohne diese Abstoßungsreaktion. Dies bestätigte die Ergebnisse anderer Studien (40, 57, 92–94). Darüber hinausgehend wiesen in der vorliegenden Studie die DSA-positiven und -negativen Patienten, bei denen keine AMR diagnostiziert wurde, ein ähnliches und gutes Transplantatüberleben auf. Dies lässt den Schluss zu, dass das Vorliegen von DSA das Transplantatüberleben vermindert, indem es das AMR-Risiko erhöht. Wenn das Auftreten einer AMR ausbleibt, haben die DSA keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben. Bei den Patienten mit AMR war das Transplantatüberleben in der vorliegenden Studie bei den DSA-positiven Patienten geringer. Ein möglicher Grund für den besseren Verlauf der DSA-negativen Patienten kann – in Analogie zur Begründung in Punkt 5.3 – sein, dass einige dieser Patienten vaskuläre Abstoßungen mit C4d-Positivität entwickelten, die als AMR gewertet wurden. So gab es die Möglichkeit, dass einige Patienten fälschlicherweise der Gruppe DSA- AMR+ zugeordnet wurden und dafür sorgten, dass diese Teilgruppe einen besseren Verlauf als die DSA-positive Teilgruppe nahm.

Neben den Patienten mit einer AMR hatten auch die Patienten, die nur eine TCR entwickelt hatten, ein vermindertes Transplantatüberleben gegenüber denen ohne Abstoßungsreaktion. Trotz der in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Möglichkeiten der Verhinderung und Behandlung von T-Zell-vermittelten Abstoßungen sind diese weiterhin mit einem reduzierten Transplantatergebnis assoziiert (95, 96). Daher dürfen in einer Zeit, in der sich die Forschung zu einem großen Teil auf die Antikörper-vermittelten Abstoßungen konzentriert, die TCR und deren Auswirkungen nicht unterschätzt werden (97).

Die univariate Analyse ergab eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens bei Vorliegen von DSA-Klasse I + II, von $\text{MFI}^{\text{cum}} > 10000$, von $\text{MFI}^{\text{max}} > 10000$ und bei Auftreten einer AMR.

In der multivariablen Testung führten DSA-Klasse I + II, $\text{MFI}^{\text{cum}} > 10000$ und $\text{MFI}^{\text{max}} > 10000$ nicht mehr zu einer signifikanten Risikoerhöhung, wenn man für AMR adjustierte. Im Gegensatz dazu erhöhte das Auftreten einer AMR auch nach Adjustierung für DSA-Klasse und MFI weiterhin die Chance für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens und war damit ein unabhängiger Prädiktor dafür.

Damit erhöhen DSA-Klasse I + II und starke DSA das Risiko für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens, indem sie das Risiko für das Auftreten einer AMR erhöhen.

5.6 Patientenüberleben

5.6.1 Tod mit funktionierendem Transplantat

Andere Studien, die ebenfalls den klinischen Verlauf nach Nierentransplantationen untersuchten, unterschieden oft nicht klar zwischen Todesfällen mit funktionierendem Transplantat und der Gesamtheit an Todesfällen. In einer Studie wurden Zahlen zu den Todesfällen mit funktionierendem Transplantat veröffentlicht. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen DSA-positiven und DSA-negativen Patienten beobachtet (57). Eine andere Studie beschrieb bei DSA-positiven Patienten eine erhöhte Rate an Todesfällen mit funktionierendem Transplantat ohne jedoch genaue Zahlen zu nennen (62).

In der vorliegenden Studie wiesen die Patienten mit DSA beziehungsweise einer AMR im Vergleich zu denen ohne DSA beziehungsweise ohne AMR ein höheres Risiko auf, mit funktionierendem Transplantat zu sterben. Ein möglicher Grund hierfür kann die stärkere immunsuppressive Therapie bei den DSA-positiven beziehungsweise AMR-positiven Patienten sein, die Nebenwirkungen wie zum Beispiel eine erhöhte Anfälligkeit für infektiologische Erkrankungen mit sich bringen kann (98–100). Da sich die Induktionstherapie und die initiale Immunsuppressionstherapie

aufgrund des Studienaufbaus zwischen den DSA-positiven und -negativen Patienten nicht unterschieden, lagen eventuelle Unterschiede in der Intensivierung der immunsuppressiven Behandlung nach der Diagnose von Abstoßungsreaktionen. So erhielten die Patienten mit einer AMR, deren Todesursache jeweils eine infektiologische war, beispielsweise im Rahmen der Abstoßungsbehandlung eine verstärkte Immunsuppression, die neben einer Prednisolonstoßtherapie zum Teil auch ATG-Gaben und Plasmapheresen beinhaltete.

Diese Ergebnisse könnten ebenfalls einen Hinweis darauf geben, dass es von großer Bedeutung ist, das immunologische Risiko vor Transplantation genau einzuschätzen. Bei Vermeidung von Abstoßungsreaktionen und den damit verbundenen Intensivierungen der immunsuppressiven Therapien könnte nicht nur das Risiko für das Versagen von Transplantaten, sondern auch das Risiko für einen Tod mit funktionierendem Transplantat verringert werden.

5.6.2 Gesamtheit aller Todesfälle

Das Überleben war bei den Patienten mit DSA beziehungsweise mit AMR nicht signifikant geringer als bei denen ohne DSA beziehungsweise ohne AMR. Das Patientenüberleben war gut und vergleichbar zu anderen Studien, die mit einem ähnlichen Studienaufbau ein vergleichbares Patientenkollektiv untersuchten (40, 54, 56–59, 101).

Demzufolge führt das Vorliegen von DSA und auch das damit verbundene häufigere Auftreten einer AMR, das wiederum mit einer erhöhten Rate an Transplantatversagen assoziiert ist, nicht zu einer signifikanten Verringerung des Patientenüberlebens.

5.7 Limitationen der Studie

Die Studie weist Limitationen auf. So führt ihr retrospektiver Charakter zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse im Vergleich zu prospektiven,

randomisierten und kontrollierten Studien. Eine essentielle Grundlage der Untersuchung ist jedoch, dass die DSA-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Transplantation nicht bekannt waren und dadurch die Entscheidung zur Transplantation und die Behandlung der transplantierten Patienten davon nicht beeinflusst wurden. Aus diesem Grund ist die retrospektive Bestimmung der anti-HLA Antikörper mithilfe des Single-Antigen-Bead Tests der Luminex-Technologie sogar vorteilhaft.

Die Daten der HLA-Typisierungen lagen für HLA-DQ, -Cw und -DP nicht bei allen Spendern beziehungsweise bei keinem Spender vor. Somit ist es möglich, dass anti-HLA Antikörper, die sich gegen diese nicht getesteten HLA-Merkmale richteten, nicht als donorspezifisch und damit Patienten fälschlicherweise als DSA-negativ gewertet wurden. In anderen Studien wurde nachgewiesen, dass anti-HLA-Cw und -DP DSA ebenso wie anti-HLA-A, -B, -DR und -DQ DSA die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen erhöhen und das Transplantatüberleben vermindern (102–111). Diese Limitation wird jedoch einerseits dadurch begrenzt, dass in weiteren Studien anti-HLA-Cw und -DP Antikörper weniger häufig als anti-HLA-A, -B, -DR, und -DQ Antikörper beobachtet wurden (112, 113). Andererseits wurde beschrieben, dass anti-HLA-Cw und -DP Antikörper nur selten isoliert vorkamen (59).

Wie im Punkt 5.4 bereits kurz erwähnt, besteht eine weitere Einschränkung der Studie darin, dass nur anti-HLA Antikörper bestimmt wurden. Es wurden jedoch beispielsweise auch anti-Angiotensin-II Typ 1-Rezeptor Antikörper und MICA-Antikörper beschrieben, die einen negativen Einfluss auf Nierentransplantate zeigten und mit einer höheren Rate an AMR assoziiert waren (84–87). Der Einfluss von nicht-HLA-DSA auf die Ergebnisse der Studie kann jedoch als gering eingeschätzt werden, da das Auftreten einer AMR durch nicht-HLA-DSA nur selten beobachtet wurde (86). Zusätzlich fanden keine Untersuchungen für de novo DSA statt, die sich erst nach der Transplantation entwickeln (114, 115) und ebenfalls zu einem höheren AMR-Risiko (83) und zu einem verminderten Transplantatüberleben (116–118) führen können.

Darüber hinaus ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie im Vergleich zu Studien mit einer größeren Anzahl eingeschlossener Patienten und im Vergleich zu multi-zentrischen Studien eingeschränkt.

5.8 Schlussfolgerung und Forschungsausblick

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass bei Patienten mit präformierten DSA sowohl das Vorliegen von DSA-Klasse I + II als auch das Vorliegen von DSA mit hohen MFI-Werten (MFI^{cum} und MFI^{max}) ein schlechtes Langzeitergebnis (mehr immunologische Transplantatversagen und geringere eGFR) vorhersagen, indem sie das Risiko für das Auftreten einer AMR erhöhen.

Diese Studie gibt darüber hinaus einen Hinweis darauf, dass in der klinischen Versorgung Patienten mit schwachen DSA oder mit DSA gegen HLA-Klasse I oder II ohne depletierende Antikörperinduktionstherapie behandelt werden können. Dabei erzielen sie AMR-Raten und Transplantatüberlebensraten, die vergleichbar gut wie die der Patienten ohne DSA sind. Da mit Basiliximab ein gutes Langzeitergebnis ermöglicht wird und im Vergleich zu depletierenden Induktionstherapien wie ATG seltener Nebenwirkungen wie CMV-Infektionen und Malignome auftreten (66, 69), scheint eine nicht-depletierende Induktionstherapie mit Basiliximab für diese Patientengruppe gut geeignet zu sein.

Aufgrund der eingeschränkten statistischen Aussagekraft für Patienten mit intermediären DSA lassen sich für diese Gruppe keine abschließenden Schlussfolgerungen ziehen. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien wären hierfür zum einen wichtig, um zu klären, inwieweit das Risiko für ein schlechtes Langzeitergebnis in dieser Gruppe erhöht ist. Zum anderen sollte untersucht werden, ob in dieser Patientengruppe eine Induktionstherapie mit Basiliximab ähnliche Ergebnisse erzielen kann wie eine depletierende Antikörperinduktionstherapie.

Patienten mit starken DSA oder mit DSA gegen HLA-Klasse I + II zeigten jedoch ein deutlich reduziertes Transplantatüberleben im Vergleich zu den anderen Patientengruppen. Daraus lässt sich schließen, dass die Basiliximab-Induktion für diese Patienten das immunologische Risiko nicht ausreichend senkt. Kannabhiran et al. legten dar, dass bei DSA-positiven Patienten mit hohem immunologischen Risiko (MFI^{cum} -Werte über 6000 oder DSA gegen HLA-Klasse I + II) auch beispielsweise eine Induktion mit ATG keinen positiven Effekt auf das Langzeitergebnis zeigte (56). Auf dieser Grundlage sollten prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien folgen, um zu evaluieren, auf welche Weise das AMR-Risiko und die Wahr-

scheinlichkeit des Auftretens eines Transplantatversagens in dieser immunologisch gefährdeten Patientengruppe am effektivsten minimiert werden können. Solange keine therapeutischen Strategien mit guter Wirksamkeit identifiziert werden können, sollte man mit dem Wissen aus dieser Studie die Antikörper-Risikokonstellationen (MFI-Wert über 10000, DSA-Klasse I + II) beachten und die dazugehörigen HLA als nicht-akzeptable HLA-Antigendifferenzen (NAHA) definieren. Damit könnten Transplantationen mit einem hohen Risiko für ein schlechtes Langzeitergebnis verhindert werden. Da sich hierdurch jedoch für einzelne Patienten die Zahl der immunologisch passenden Nierentransplantate verringert, kann es für sie zu verlängerten Wartezeiten bis zur Transplantation kommen (119).

6 Abkürzungsverzeichnis

AMR	Antikörper-vermittelte Abstoßung (engl.: antibody-mediated rejection)
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Fläche unterhalb der Kurve (engl.: area under curve)
CDC	Lymphozytotoxizitätstest (engl.: complement dependent lymphocytotoxicity test)
CMV	Zytomegalievirus (engl.: cytomegalovirus)
DSA	donorspezifische anti-HLA Antikörper (engl.: donor-specific anti-HLA antibodies); Unterteilung in schwache (MFI kleiner 3000), intermediäre (MFI 3000-10000) und starke DSA (MFI über 10000)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate)
HLA	humane Leukozytenantigene (engl.: human leukocyte antigens)
MFI	mittlere Fluoreszenzintensität (engl.: mean fluorescence intensity)
MFI ^{cum}	kumulative mittlere Fluoreszenzintensität (Definition siehe Punkt 3.3)
MFI ^{max}	höchste mittlere Fluoreszenzintensität (Definition siehe Punkt 3.3)
MICA	major-histocompatibility-complex class 1 chain-related antigen A
mTOR	mammalian target of rapamycin (dt.: Ziel des Rapamycins im Säugetier)
NAHA	nicht-akzeptable HLA-Antigendifferenzen (engl.: UAM, unacceptable HLA antigen mismatches)
OR	Quotenverhältnis (engl.: odds ratio)
PRA	Panel reaktive Antikörper

Abkürzungsverzeichnis

ROC-Kurve Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver-operating-characteristic-curve)

SAB Partikel, auf denen sich einzelne HLA-Antigene befinden (engl.: single antigen beads)

TCR T-Zell-vermittelte Abstoßung (engl.: T cell-mediated rejection)

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal Homotransplantation in Identical Twins [Murray JE, Merrill JP, Harrison JH: Surg. Forum VI: 432-436, 1955 (with comments by Joseph E. Murray and Charles B. Carpenter)]. JASN 2001; 12(1):201–4.
2. Merrill JP, Harrison JH, Murray JE, Guild WR. Successful Homotransplantation of the Kidney in an Identical Twin. Trans Am Clin Climatol Assoc 1956; 67:166–73.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann Surg 1958; 148(3):343–59.
4. Desai SP, Desai MS, Wood DN, Maddi R, Leeson S, Tilney NL. A semi-centennial report on the participants depicted in Joel Babb's portrait, 'the first successful kidney transplantation'. Am J Transplant 2007; 7(7):1683–8.
5. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB, Dammin GJ. Successful Homotransplantation of the Kidney between Nonidentical Twins. N Engl J Med 1960; 262(25):1251–60.
6. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CM, Hopper J, JR. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959. Am J Med 1962; 32:854–71.
7. Küss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous Human Kidney Transplantation: Experience with Six Patients. Postgraduate Medical Journal 1962; 38(443):528–31.
8. Brosig W, Nagel R. Klinische Probleme der Nierentransplantation beim Menschen. Urologe 1965; 4:1–8.
9. Brosig W, Nagel R. Nierentransplantation. Berlin: De Gruyter; 1965.
10. Dreikorn K. Geschichte und Entwicklung der klinischen Nierentransplantation in Deutschland aus urologischer Sicht. In: Urologie in Deutschland: Bilanz und Perspektiven. Heidelberg: Springer; 2007. 151-159.
11. Eigler FW. Zur Geschichte der Nierentransplantation in Deutschland. Zentralbl Chir 2002; 127(11):1001–8.

12. Hatzinger M, Stastny M, Grutzmacher P, Sohn M. Die Geschichte der Nierentransplantation. *Urologe A* 2016; 55(10):1353–9.
13. Toledo-Pereyra LH, Toledo AH. 1954. *J Invest Surg* 2005; 18(6):285–90.
14. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959; 183(4676):1682–3.
15. Calne RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1(7121):417–8.
16. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB, JR, Alexandre GW, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962; 156:337–55.
17. Watson CJE, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 2012; 108 Suppl 1:i29-42.
18. Starzl TE. Experience in Renal Transplantation. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1964.
19. Black JW, Elion GB, Hitchings GH. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988 [Zuletzt geprüft am 18.02.20]. URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/.
20. Elion GB. Nobel Lecture [Zuletzt geprüft am 18.02.20]. URL: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/elion-lecture.pdf>.
21. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124(2):301–8.
22. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(4):a014977.
23. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2(8151):1033–6.
24. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2(8104-5):1323–7.

25. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2(8670):1000–4.
26. Murray JE, Thomas ED. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990 [Zuletzt geprüft am 18.02.20]. URL:
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/.
27. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, JR, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312(9):553–9.
28. Port FK. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. *JAMA* 1993; 270(11):1339.
29. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294(21):2726–33.
30. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3):589–97.
31. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(9):2988–95.
32. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hrsg. Organspende und Transplantation in Deutschland: Jahresbericht 2017. Frankfurt am Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2018.
33. Collaborative Transplant Study. Kidney Graft Survival, Europe (K-15103E-0219) [Zuletzt geprüft am 18.02.20]. URL:
<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-15103E-0219&archivemode=false&ts=1553262903099>.
34. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11):2520–31.

35. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010; 90(1):68–74.
36. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet* 2011; 378(9800):1428–37.
37. Muczynski KA, Ekle DM, Coder DM, Anderson SK. Normal human kidney HLA-DR-expressing renal microvascular endothelial cells: Characterization, isolation, and regulation of MHC class II expression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(5):1336–48.
38. Muller CA, Markovic-Lipkovski J, Risler T, Bohle A, Muller GA. Expression of HLA-DQ, -DR, and -DP antigens in normal kidney and glomerulonephritis. *Kidney International* 1989; 35(1):116–24.
39. Collaborative Transplant Study. Kidney Graft Survival, HLA-A+B+DR Mismatches (K-21101-0819) [Zuletzt geprüft am 18.02.20]. URL: <http://ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-21101-0819&archivemode=false&ts=1570361218737>.
40. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(8):1398–406.
41. Sellares J, Freitas DG de, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12(2):388–99.
42. Kelsch R, Weber D. Immunologische Verträglichkeitsdiagnostik bei der Nierentransplantation: ein Update. *Transplantationsmedizin* 2010; 22:111–6.
43. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7):1489–502.
44. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(6):348–57.
45. Feucht HE. Complement C4d in Graft Capillaries - the Missing Link in the Recognition of Humoral Alloreactivity. *Am J Transplant* 2003; 3(6):646–52.

46. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmüller G et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney International* 1993; 43(6):1333–8.
47. Hassan R, Gheith O. Chronic antibody-mediated rejection: review of literature. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2014; 8(2):93–103.
48. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med* 2018; 379(12):1150–60.
49. Patel R, Terasaki PI. Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280(14):735–9.
50. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G et al. Donor-Specific Antibodies Adversely Affect Kidney Allograft Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(12):2061–71.
51. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schonemann C. Luminex((R)) and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(3):182–9.
52. Colombo MB, Haworth SE, Poli F, Nocco A, Puglisi G, Innocente A et al. Luminex technology for anti-HLA antibody screening: Evaluation of performance and of impact on laboratory routine. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72(6):465–71.
53. Tait BD, Hudson F, Cantwell L, Brewin G, Holdsworth R, Bennett G et al. Review article: Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14(2):247–54.
54. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical Relevance of Pretransplant Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single-Antigen Flow-Beads. *Transplantation* 2009; 87(11):1681–8.
55. Otten HG, Verhaar MC, Borst HPE, Hené RJ, van Zuilen AD. Pretransplant Donor-Specific HLA Class-I and -II Antibodies Are Associated With an Increased Risk for Kidney Graft Failure. *American Journal of Transplantation* 2012; 12(6):1618–23.
56. Kannabhiran D, Lee J, Schwartz JE, Friedlander R, Aull M, Muthukumar T et al. Characteristics of Circulating Donor Human Leukocyte Antigen-specific

Immunoglobulin G Antibodies Predictive of Acute Antibody-mediated Rejection and Kidney Allograft Failure. *Transplantation* 2015; 99(6):1156–64.

57. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, La Martins S, Fonseca I, Beirão I et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transplant Immunology* 2015; 32(2):66–71.

58. Willicombe M, Brookes P, Santos-Nunez E, Galliford J, Ballow A, Mclean A et al. Outcome of Patients with Preformed Donor-Specific Antibodies Following Alemtuzumab Induction and Tacrolimus Monotherapy. *American Journal of Transplantation* 2011; 11(3):470–7.

59. Amico P, Hirt-Minkowski P, Hönger G, Gürke L, Mihatsch MJ, Steiger J et al. Risk stratification by the virtual crossmatch: A prospective study in 233 renal transplantations. *Transplant International* 2011; 24(6):560–9.

60. Caro-Oleas JL, Gonzalez-Escribano MF, Gonzalez-Roncero FM, Acevedo-Calado MJ, Cabello-Chaves V, Gentil-Govantes MA et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(3):1231–8.

61. Hirai T, Kohei N, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. *Transpl Int* 2012; 25(9):925–34.

62. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transplant Immunology* 2013; 28(4):148–53.

63. Wu P, Everly MJ, Jin J, Mao Y, Chen J. Understanding the significance of low-level preformed donor-specific anti-HLA antibodies in renal transplant patients. *Clin Transpl* 2011:365–8.

64. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, Pirsch JD, Leverson G, Neidlinger N et al. Pretransplant Donor-Specific Antibodies Detected by Single-Antigen Bead Flow Cytometry Are Associated With Inferior Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation* 2010; 90(10):1079–84.

65. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997; 350(9086):1193–8.
66. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD003897.
67. Patlolla V, Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(7):1832–42.
68. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004; 78(4):584–90.
69. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue C-B, Hu X-P, Li C. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc* 2010; 42(5):1667–70.
70. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del CD. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355(19):1967–77.
71. Pascual J, Zuckermann A, Djamali A, Hertig A, Naesens M. Rabbit antithymocyte globulin and donor-specific antibodies in kidney transplantation - A review. *Transplant Rev (Orlando)* 2016; 30(2):85–91.
72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12.
73. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc* 2015; 47(4):894–7.
74. Solini S, Aiello S, Cassis P, Scudeletti P, Azzollini N, Mister M et al. Prolonged cold ischemia accelerates cellular and humoral chronic rejection in a rat model of kidney allotransplantation. *Transpl Int* 2012; 25(3):347–56.

75. Fuquay R, Renner B, Kulik L, McCullough JW, Amura C, Strassheim D et al. Renal ischemia-reperfusion injury amplifies the humoral immune response. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1063–72.
76. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen J-P et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: Prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015; 351:h3557.
77. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J et al. Outcome of Subclinical Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients with Preformed Donor-Specific Antibodies. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(11):2561–70.
78. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, Williams C, Lam FT, Kashi H et al. Human Leukocyte Antigen Antibody-Incompatible Renal Transplantation: Excellent Medium-Term Outcomes With Negative Cytotoxic Crossmatch. *Transplantation* 2011; 92(8):900–6.
79. Thiagarajan UM, Bagul A, Frost J, Horsburgh T, Nicholson ML. Role of human leukocyte antigen, donor-specific antibodies, and their impact in renal transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(5):1231–5.
80. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, van Duong Huyen J-P, Rabant M et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26(7):1721–31.
81. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation* 2011; 91(10):1103–9.
82. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant* 2009; 9(11):2532–41.
83. Heilman RL, Nijim A, Desmarteau YM, Khamash H, Pando MJ, Smith ML et al. De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies early after kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 98(12):1310–5.

84. Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H, Haas M, Cao K, Ong G et al. Anti-angiotensin type 1 receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. *Transplantation* 2010; 90(12):1473–7.
85. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R et al. Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal-Allograft Rejection. *N Engl J Med* 2005; 352(6):558–69.
86. Amico P, Honger G, Biemann D, Lutz D, Garzoni D, Steiger J et al. Incidence and prediction of early antibody-mediated rejection due to non-human leukocyte antigen-antibodies. *Transplantation* 2008; 85(11):1557–63.
87. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA Antigens and Kidney-Transplant Rejection. *N Engl J Med* 2007; 357(13):1293–300.
88. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikic Z, Yoo D et al. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2016.
89. Loupy A, Hill GS, Suberbielle C, Charron D, Anglicheau D, Zuber J et al. Significance of C4d Banff Scores in Early Protocol Biopsies of Kidney Transplant Recipients with Preformed Donor-Specific Antibodies (DSA). *American Journal of Transplantation* 2011; 11(1):56–65.
90. Bächler K, Amico P, Hönger G, Biemann D, Hopfer H, Mihatsch MJ et al. Efficacy of Induction Therapy with ATG and Intravenous Immunoglobulins in Patients with Low-Level Donor-Specific HLA-Antibodies. *American Journal of Transplantation* 2010; 10(5):1254–62.
91. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen J-PD, Mooney N et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med* 2013; 369(13):1215–26.
92. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C et al. Clinical Relevance of Preformed HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2008; 8(2):324–31.
93. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2):457–67.

94. Santos S, Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Carmo R, Sampaio S et al. Impact of preformed donor-specific antibodies against HLA class I on kidney graft outcomes: Comparative analysis of exclusively anti-Cw vs anti-A and/or -B antibodies. *World J Transplant* 2016; 6(4):689–96.
95. Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P et al. The Severity of Acute Cellular Rejection Defined by Banff Classification Is Associated With Kidney Allograft Outcomes. *Transplantation* 2014; 97(11):1146–54.
96. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2):332–43.
97. Randhawa P. T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: Diagnostic challenges and clinical significance. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2015; 20(3):325–32.
98. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; 357(25):2601–14.
99. Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(24):1741–51.
100. Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, Iorio B, Condo S, Vega A et al. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(6):2497–9.
101. Marfo K, Ajaimy M, Colovai A, Kayler L, Greenstein S, Lubetzky M et al. Pretransplant Immunologic Risk Assessment of Kidney Transplant Recipients With Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies. *Transplantation* 2014; 98(10):1082–8.
102. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A, Couzi L, Keiji S, Guidicelli G et al. Deleterious Impact of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Toward HLA-Cw and HLA-DP in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100(1):159–66.
103. Gilbert M, Paul S, Perrat G, Giannoli C, Pouteil Noble C, Morelon E et al. Impact of pretransplant human leukocyte antigen-C and -DP antibodies on kidney graft outcome. *Transplant Proc* 2011; 43(9):3412–4.
104. Aubert O, Bories M-C, Suberbielle C, Snanoudj R, Anglicheau D, Rabant M et al. Risk of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with anti-HLA-C donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2014; 14(6):1439–45.

105. Chapman JR, Taylor C, Ting A, Morris PJ. Hyperacute rejection of a renal allograft in the presence of anti-HLA-Cw5 antibody. *Transplantation* 1986; 42(1):91–3.
106. Bachelet T, Couzi L, Guidicelli G, Moreau K, Morel D, Merville P et al. Anti-Cw donor-specific alloantibodies can lead to positive flow cytometry crossmatch and irreversible acute antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2011; 11(7):1543–4.
107. Goral S, Prak EL, Kearns J, Bloom RD, Pierce E, Doyle A et al. Preformed donor-directed anti-HLA-DP antibodies may be an impediment to successful kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1):390–2.
108. Singh P, Colombe BW, Francos GC, Martinez Cantarin MP, Frank AM. Acute humoral rejection in a zero mismatch deceased donor renal transplant due to an antibody to an HLA-DP alpha. *Transplantation* 2010; 90(2):220–1.
109. Thaunat O, Hanf W, Dubois V, McGregor B, Perrat G, Chauvet C et al. Chronic humoral rejection mediated by anti-HLA-DP alloantibodies: insights into the role of epitope sharing in donor-specific and non-donor specific alloantibodies generation. *Transplant Immunology* 2009; 20(4):209–11.
110. Rogers NM, Bennett GD, Toby Coates P. Transplant glomerulopathy and rapid allograft loss in the presence of HLA-Cw7 antibodies. *Transpl Int* 2012; 25(3):e38-40.
111. Jolly EC, Key T, Rasheed H, Morgan H, Butler A, Pritchard N et al. Preformed donor HLA-DP-specific antibodies mediate acute and chronic antibody-mediated rejection following renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(10):2845–8.
112. Ling M, Marfo K, Masiakos P, Aljanabi A, Lindower J, Glicklich D et al. Pretransplant anti-HLA-Cw and anti-HLA-DP antibodies in sensitized patients. *Human Immunology* 2012; 73(9):879–83.
113. Duquesnoy RJ, Marrari M. Detection of antibodies against HLA-C epitopes in patients with rejected kidney transplants. *Transplant Immunology* 2011; 24(3):164–71.
114. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, Muth BL, Pirsch JD, Fernandez LA et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation* 2014; 97(6):612–7.

115. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 2013; 95(3):410–7.
116. Devos JM, Gaber AO, Teeter LD, Graviss EA, Patel SJ, Land GA et al. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation* 2014; 97(5):534–40.
117. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5):1157–67.
118. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RWG. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003; 75(7):1034–40.
119. Zecher D, Bach C, Preiss A, Staudner C, Utpatel K, Evert M et al. Analysis of Luminex-based Algorithms to Define Unacceptable HLA Antibodies in CDC-crossmatch Negative Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2018; 102(6):969–77.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfänger- und Spendercharakteristika.....	19
Tabelle 2: Biopsieergebnisse im ersten Jahr nach der Nierentransplantation	21
Tabelle 3: Empfänger- und Spendercharakteristika und das Auftreten einer AMR...	23
Tabelle 4: MFI-Werte und das Auftreten einer AMR	25
Tabelle 5: Univariate und multivariable Regressionsanalyse zur Bestimmung des Quotenverhältnisses (Odds Ratio) für das Auftreten einer AMR	30
Tabelle 6: DSA-Klasse und MFI	30
Tabelle 7: Univariate und multivariable Regressionsanalyse zur Bestimmung des Quotenverhältnisses (Odds Ratio) für das Auftreten eines immunologischen Transplantatversagens	42

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Patienten ohne AMR (A) und ohne TCR (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA	26
Abbildung 2: Anteil der Patienten ohne AMR in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA und der DSA-Klasse	27
Abbildung 3: Anteil der Patienten ohne AMR in Abhängigkeit von der kumulativen (A) beziehungsweise der höchsten (B) MFI	28
Abbildung 4: ROC-Kurve der kumulativen und der höchsten MFI als Prädiktoren für das Auftreten einer AMR	31
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie (A) und der Nierenfunktion (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA.....	32
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Proteinurie (A) und der Nierenfunktion (B) in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR.....	34
Abbildung 7: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA – zensiert für den Patiententod.....	36
Abbildung 8: Transplantatüberleben unter alleiniger Berücksichtigung der immunologischen Transplantatversagen – zensiert für den Patiententod	38
Abbildung 9: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B) – zensiert für den Patiententod.....	40
Abbildung 10: Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer Abstoßung und von der Abstoßungsart – zensiert für den Patiententod.....	41
Abbildung 11: Tod mit funktionierendem Transplantat in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA	44
Abbildung 12: Tod mit funktionierendem Transplantat in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B).....	45
Abbildung 13: Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von DSA	46
Abbildung 14: Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer AMR (A) beziehungsweise vom Vorliegen von DSA und dem Auftreten einer AMR (B)	47

8 Publikationen

Posterbeitrag auf der Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft 2016 in Essen:

Characteristics of pre-transplant donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in kidney transplant recipients treated with a standardized induction regimen

C. Staudner, C. Bach, C. A. Böger, B. M. Spriewald, B. Banas und D. Zecher

Publikation in der Fachzeitschrift „Nephrology Dialysis Transplantation“ 2017:

Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen

D. Zecher, C. Bach, C. Staudner, C. A. Böger, T. Bergler, B. Banas und B. M. Spriewald; Nephrol Dial Transplant 2017;32: 730-737.

Publikation in der Fachzeitschrift „Transplantation“ 2018:

Analysis of Luminex-based algorithms to define unacceptable HLA antibodies in CDC-crossmatch negative kidney transplant recipients

D. Zecher, C. Bach, A. Preiss, C. Staudner, K. Utpatel, M. Evert, B. Jung, T. Bergler, C. A. Böger, B. M. Spriewald und B. Banas; Transplantation 2018;102: 969–977.

9 Danksagung

Am Ende meiner Dissertation ist es mir ein großes Anliegen, mich bei allen zu bedanken, die mich auf dem Weg zum erfolgreichen Abschluss meiner Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein großer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Zecher, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung, die exzellente Unterstützung und die konstruktive Kritik. Mit seiner Begeisterung für die Innere Medizin und das wissenschaftliche Arbeiten förderte er ebenfalls meine Freude dafür.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Banas möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, in der Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum Regensburg zu promovieren.

Danken will ich weiterhin Frau Lydia Walkowski für die fachkundigen Ratschläge bei der Datenbankrecherche sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralen Krankenaktenarchivs des Universitätsklinikum Regensburg, die mir Einsicht in die Patientenakten ermöglichten.

Besonders möchte ich auch meinen Eltern und meinen Geschwistern Dank sagen, die mich während des Studiums und der Dissertation auf vielfältige Weise unterstützten und mir stets zur Seite standen. Herzlichen Dank!

Lebenslauf

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus der veröffentlichten Version der Arbeit entfernt.

12 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 18.02.2020

Christoph Staudner